

Клинические рекомендации

Трансплантация поджелудочной железы, наличие трансплантированной поджелудочной железы, отмирание и отторжение трансплантата поджелудочной железы

Кодирование по Международной
статистической классификации Z94.8, T86.8, E10, E10.2, N18.5
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования	15
2.5 Иные диагностические исследования.....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	19
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	32
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	35
6. Организация оказания медицинской помощи	37
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	38
Критерии оценки качества медицинской помощи	38
Список литературы.....	43
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	53
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	56

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	58
Приложение Б. Алгоритмы действия врача.....	63
Приложение В. Информация для пациента	65
Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	66

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

анти-HLA – антитела к антигенам главного комплекса гистосовместимости человека

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГД – гемодиализ

ДНК (DNA) – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКН – ингибиторы кальциневрина

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ОФТ – отсроченная функция трансплантата

ПЖ – поджелудочная железа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТП – трансплантация почки

ТПЖ – трансплантация поджелудочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦВД – центральное венозное давление

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

HLA – (англ., human leukocyte antigen, лейкоцитарные антигены человека) главный комплекс гистосовместимости человека

Термины и определения

Трансплантация поджелудочной железы – хирургическая операция, метод заместительной терапии, заключающийся в пересадке человеку поджелудочной железы, полученной от другого человека.

Реципиент поджелудочной железы – пациент, у которого была выполнена трансплантация поджелудочной железы.

Отторжение трансплантированной поджелудочной железы – патологический процесс, при котором иммунная система реципиента распознает трансплантат поджелудочной железы как чужеродный объект, и активируется система антителоопосредованного (гуморального) и/или клеточного воспалительного ответа, что может привести к выраженной дисфункции органа.

Сахарный диабет – группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов, и сопровождающаяся повреждением, дисфункцией или недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Сахарный диабет I типа – нарушение углеводного обмена, вызванное деструкцией β -клеток поджелудочной железы.

Хроническая болезнь почек – повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 месяцев и более. Заболевание классифицируется на 5 стадий, которые различаются по тактике ведения пациента и риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

В данных рекомендациях представлено описание технологий оказания медицинской помощи, предполагающей проведение обследований с целью выбора тактики ведения больных сахарным диабетом I типа с различными осложнениями, в том числе с хронической болезнью почек в терминальной стадии, определения показаний для трансплантации поджелудочной железы, очередности для включения больных в лист ожидания, а также стабилизации клинического состояния и оценки возможности восстановления/реабилитации больного после проведения операции трансплантации поджелудочной железы.

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Трансплантация поджелудочной железы – один из видов заместительной терапии у пациентов, страдающих сахарным диабетом I типа с осложнениями со стороны органов-мишеней, который заключается в выполнении пересадки аллогенной поджелудочной железы или ее части.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На сегодняшний день численность больных СД в мире достигла более 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической Федерации, к 2040 году СД будет страдать более 640 млн человек. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается ощутимый рост случаев выявления СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2016 года состояло на диспансерном учете 4.35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) – СД II типа, 6% (255 тыс.) – СД I типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД. Наибольшую опасность представляют различные осложнения сахарного диабета, особенно его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД. Наличие хронической болезни почек как осложнения сахарного диабета I типа позволяет рассматривать данную категорию пациентов в качестве потенциальных реципиентов почки и поджелудочной железы. Выполнение одновременной трансплантации почки и поджелудочной железы

ставит перед собой цель улучшить качество жизни пациентов с СД I типа и предотвратить развитие диабетической нефропатии в почечном трансплантате.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

К октябрю 1990 года в мире была зарегистрирована уже 1021 пересадка ПЖ в различных модификациях. По данным International Pancreas Transplant Registry, к 1998 году в мире насчитывалось уже более 12000 случаев ТПЖ. К 2016 году, по данным глобальной обсерватории по донорству и трансплантации ВОЗ, выполняется не менее 2342 трансплантации поджелудочной железы в год, также отмечается неуклонный рост данного вида помощи на 1,9% ежегодно. Подавляющее большинство трансплантаций поджелудочной железы выполнены от посмертных доноров (панкреатодуоденальный комплекс) в сочетании с трансплантацией почки, хотя зарегистрированы и пересадки фрагмента ПЖ от живых родственных доноров. Последний вид трансплантации представляет интерес в свете проблемы дефицита органов от посмертных доноров, однако выбор потенциальных доноров для гемипанкреатэктомии предполагает чрезвычайно тщательное обследование для исключения риска метаболических изменений, связанных с нарушением эндокринной функции после операции.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E 10 – инсулинозависимый сахарный диабет.

E 10.2 – инсулинозависимый сахарный диабет с поражением почек.

N 18.5 – хроническая болезнь почек, стадия 5.

T 86.8 – отмирание и отторжение других пересаженных органов и тканей.

Z 94.8 – наличие других трансплантированных органов и тканей.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

<i>Классификация зависимости источника органа</i>	<i>в от донорского</i>	Трансплантация поджелудочной железы от посмертного донора	Трансплантация поджелудочной железы от живого родственного донора
<i>Классификация зависимости от предыдущих трансплантаций</i>	<i>в от числа</i>	Трансплантация поджелудочной железы первичная	Трансплантация поджелудочной железы повторная

<i>Классификация в зависимости от числа трансплантируемых одномоментно органов</i>	Трансплантация поджелудочной железы изолированная	Трансплантация поджелудочной железы сочетанная (с другими органами: почка/печень)
<i>Классификация в зависимости от целостности органа</i>	Трансплантация целой поджелудочной железы (или панкреатодуоденального комплекса)	Трансплантация фрагмента поджелудочной железы (дистального)
<i>Классификация в зависимости от предшествующей трансплантации почки</i>	Одномоментная трансплантация поджелудочной железы и почки	Трансплантация поджелудочной железы после трансплантации почки

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

- Рекомендуется рассматривать пациента, страдающего сахарным диабетом I типа и хронической болезнью почек 5 стадии, как кандидата на сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки [1-6].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется рассматривать пациента, страдающего сахарным диабетом I типа и функционирующим почечным трансплантатом, как кандидата на трансплантацию поджелудочной железы после трансплантации почки [1-6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется рассматривать пациента с тяжелой плохо контролируемой гипергликемией как кандидата на изолированную трансплантацию поджелудочной железы, если пациент имеет сохранную функцию почек (СКФ > 40 мл/мин/1,73 м²) [1-6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: 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.

Не рекомендуется трансплантация поджелудочной железы при обструктивных заболеваниях легких в необратимой стадии, декомпенсированной дыхательной недостаточностью, тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности, не поддающейся лечению, прогрессирующих дегенеративных заболеваниях ЦНС, не поддающихся лечению системных и локальных инфекциях (СПИД, репликация вирусов гепатита, активный туберкулез и др.), септических состояниях; злокачественных новообразованиях, наркотической и/или алкогольной зависимости.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: на основании патогномоничных для сахарного диабета и хронической болезни почек анамнестических данных, физикального обследования пациента, лабораторных и инструментальных исследований и подтверждающих наличие сахарного диабета, хронической болезни почек, дисфункции трансплантированного органа.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех потенциальных кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: рекомендуется осмотр врача-терапевта с изложением полного медицинского анамнеза, объективного статуса, принимаемых препаратов. Целью сбора анамнеза является выявление любого прошлого или настоящего состояния, которое может повлиять на безопасность реципиента во время операции или в долгосрочной перспективе, а также скрытой или текущей инфекции у реципиента, которая может усугубиться после трансплантации

- Рекомендуется направление потенциальных кандидатов на сочетанную пересадку поджелудочной железы и почки для их обследования минимум за 6-12 месяцев до ожидаемого начала диализа и с целью возможной додиализной сочетанной трансплантации [9].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Всем кандидатам на ТПЖ рекомендуется воздерживаться от употребления табака до внесения в лист ожидания или трансплантации от живого донора и отказаться от курения после выполнения трансплантации [10-14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: при наличии у пациента в анамнезе злокачественных новообразований рекомендуется перед выполнением трансплантации и начала иммуносупрессивной терапии добиться контроля онкологического процесса. Наличие активного онкологического процесса является противопоказанием к выполнению трансплантации органов, поскольку течение основного заболевания (в данном случае злокачественного новообразования) может ухудшаться на фоне иммуносупрессивной терапии, тем самым угрожая жизни пациента и ставя под сомнение успешность трансплантации. Рекомендуется провести КТ грудной клетки для нынешних или бывших заядлых курильщиков (≥ 30 лет) в соответствии с принципами для скрининга рака легких [10 – 13].

- Рекомендуется не исключать кандидатов на сочетанную трансплантацию поджелудочной и почки из-за ожирения (по определению ИМТ). Рекомендуется принимать меры по снижению веса кандидатам с ожирением до трансплантации [15 – 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется назначение антитромботических средств пациентам с хронической болезнью почек в ожидании трансплантации поджелудочной железы и почки с целью снижения рисков сосудистых и тромботических осложнений [18 – 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется оценка психоэмоционального статуса кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью выявления возможной некомплаентности пациента [21 – 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: психосоциальная оценка потенциальных кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы и сочетанную трансплантацию

поджелудочной железы и почки обычно проводится в междисциплинарном контексте. Это дает возможность оценить психологическое, поведенческое здоровье пациента, а также семейное и социальное окружение, которые могут облегчить или затруднить адаптацию к сложностям и проблемам хронического заболевания, трансплантации, модификации образа жизни

- Рекомендуется осмотр врачом-хирургом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью исключения значимой хирургической патологии. Рекомендуется обследовать кандидатов на ТП на предмет заболеваний, препятствующих заживлению ран, включая ожирение, недоедание, употребление табака, перенесших операции на брюшной полости, чтобы выявить риски заживления ран и образования грыжи [24 – 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: все процедуры по пересадке поджелудочной железы сопряжены с риском развития раневых осложнений, включая инфекцию и образование грыжи, что частично обусловлено воздействием иммунодепрессантов на заживление ран. Сахарный диабет значительно повышает этот риск. Частота возникновения послеоперационной грыжи составляет около 7% в возрасте 10 лет и увеличивается в 2 раза у пациентов, которые ведут активный образ жизни или являются курильщиками. На заживление ран также влияет развитие поверхностных и глубоких тканевых инфекций [24– 27].

- Рекомендуется осмотр врачом-стоматологом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью выявления показаний для санации ротовой полости до трансплантации [28 – 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: осмотр врача-стоматолога имеет важное значение с целью выявления инфекций ротовой полости, санации очагов инфекции перед трансплантацией и началом иммуносупрессивной терапии. Диабетики имеют повышенный риск заболеваний пародонта.

- Рекомендуется осмотр врача-уролога для кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии мочевыводящих путей, рака почек, мочевого пузыря, простаты [32 – 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется осмотр врача-маммолога для женщин старше 40 лет для исключения новообразования молочных желез [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пройти обследование у врача-кардиолога и лечиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями до дальнейшего рассмотрения вопроса о пересадке поджелудочной железы пациентам с признаками или симптомами активного сердечного заболевания (например, стенокардией, аритмией, сердечной недостаточностью, пороком клапанов сердца – после проведенных инструментальных и функциональных методов обследования) [3,7,8,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется осмотр врача-невролога кандидатам на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии нервной системы, выявления и коррекции диабетической нейропатии, а также пациентам, имеющим в анамнезе инсульт или ТИА [2, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: предлагается воздержаться от постановки в лист ожидания пациентов, ранее 6 месяцев после перенесенного инсульта, ранее 3 месяцев после ТИА. Пациентам должен быть проведен скрининг каротидных артерий [39 – 42].

- Рекомендуется осмотр врачом-эндокринологом кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью компенсации углеводного обмена, оценки и коррекции перед трансплантацией осложнений сахарного диабета, исключения иной патологии органов эндокринной системы (гиперпаратиреоза и т.д.) [4,43,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: на фоне иммуносупрессивной терапии после выполнения трансплантации может отмечаться обострение течения некоторых заболеваний и патологических состояний, что в свою очередь может приводить к возникновению жизнеугрожающих осложнений. Характерными примерами служат дивертикулез (с

ранее отмечавшимися эпизодами дивертикулита или без них), желчекаменная болезнь. Предтрансплантационная тактика в подобных случаях должна определяться коллегиально (с участием специалистов различного профиля), а также с учетом особенностей конкретно взятого клинического случая.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) потенциальному реципиенту перед трансплантацией поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки. Рекомендовано HLA-типирование (определение антигенов (генов) главного комплекса гистосовместимости I и II классов), проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора, определение содержания антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в сыворотке крови потенциальному реципиенту [45 – 51].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Комментарии: между потенциальным донором и реципиентом рекомендуется совместимая группа крови АВ0 и совпадение по лейкоцитарным антигенам человека (HLA), что создает оптимальные условия для успешной трансплантации, в связи с чем реципиенту перед трансплантацией поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки необходимо провести определение основных групп по системе АВ0. Важность совпадения донора и реципиента по HLA в трансплантации почки подтверждена множеством исследований. Однако влияние совпадения по системе HLA при трансплантации поджелудочной железы или сочетанной трансплантации на выживаемость трансплантата в сравнении с другими факторами является не столь значимым. Совпадение по системе HLA не должно быть ведущим фактором при выборе пары донор-реципиент.

- Рекомендуется выполнять клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина, гликированного гемоглобина) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью выявления/исключения анемии, синдрома системной воспалительной реакции, контроля компенсации сахарного диабета [7, 8].

- **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- Рекомендуется исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью выявления нарушений метаболизма и его коррекции до начала оперативного вмешательства по трансплантации [7, 8, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: нарушение электролитного и кислотно-основного равновесия с высокой частотой отмечается у пациентов, страдающих сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью.

- Рекомендуется выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки, с целью определения функции отдельных органов и систем [8, 75, 167].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется молекулярно-биологического исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки перед трансплантацией с целью исключения виремии [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ежегодное определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения ВИЧ инфекции до трансплантации [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ежегодное определение антигена (*HbsAg*) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител класса М к ядерному антигену (*anti-HBc IgM*) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к поверхностному антигену (*anti-HBs*) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, качественное

исследование потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения инфицирования и назначения противовирусного лечения до выполнения трансплантации [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ежегодное определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки, получающим заместительную почечную терапию, в крови с целью контроля инфицирования гепатитом С и его лечения до трансплантации [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью своевременного выявления виремии и предотвращения развития ЦМВ-болезни [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется оценка коагулограммы потенциального реципиента поджелудочной железы и почки (ориентировочное исследование системы гемостаза) (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения тромбофилии/гемофилии, которые могут привести к тромбозу сосудов трансплантата, или кровотечению в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде [60, 74, 168].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проводить УЗИ органов брюшной полости потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии органов брюшной полости [8].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется проводить ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей и дуплексное сканирование сосудов малого таза потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью выявления окклюзионных заболеваний периферических артерий и/или варикозной болезни и ее возможных тромботических осложнений [7,8, 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: потенциальным реципиентам без очевидных клинических проявлений окклюзионных заболеваний периферических артерий (ЗПА), но имеющим риск этих заболеваний, рекомендуется пройти неинвазивное исследование сосудов. Потенциальные реципиенты с клинически выраженным ЗПА должны пройти визуализацию и лечение своего ЗПА после консультации с врачом-сердечно-сосудистым хирургом до трансплантации. Потенциальным реципиентам с клинически выраженным ЗПА рекомендуется пройти КТ без контрастирования для визуализация брюшной полости/таза для оценки артериальной кальцификации и уточнения клинической картины для планирования предстоящей операции [61 – 64].

- Рекомендуется прицельная рентгенография органов грудной клетки потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии легких. При наличии какой-либо патологии органов грудной клетки или по показаниям рекомендовано выполнение компьютерной томографии грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией [8,13, 14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

- Рекомендуется выполнение ЭКГ потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью определения имеющихся очагов ишемии или кардиомиопатии [65 – 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

- Рекомендуется выполнение ЭхоКГ, а также холтеровского мониторирования сердечного ритма, теста с физической нагрузкой с использованием эргометра потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью определения функционального резерва сердца. При неоднозначных результатах исследований или по показаниям выполняется коронарография [68,69, 75, 169].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: потенциальным реципиентам, которые были на диализе не менее двух лет или имели факторы риска легочной гипертензии (например, портальная гипертензия, заболевание соединительной ткани, врожденный болезни сердца, хроническая обструктивная болезнь легких) рекомендуется пройти эхокардиографию. Имеются доказательства того, что аномальные результаты эхокардиографии и положительные результаты неинвазивных стресс-тестов являются значимыми прогностическими факторами ИБС, сердечных событий и смерти пациентов. Нет никаких доказательств того, что ангиография требуется у бессимптомных пациентов с отрицательным неинвазивным стресс-тестом.

- Рекомендуется выполнение спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией потенциальным реципиентам поджелудочной железы или сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки с целью определения сосудистой анатомии, диагностики новообразований, проходимости нижней полой вены [8, 162].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

- Рекомендуется провести эзофагогастродуоденоскопия потенциальным реципиентам поджелудочной железы и почки с целью исключения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7,8,70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

Комментарий: желудочно-кишечное кровотечение – одно из наиболее частых осложнений трансплантации поджелудочной железы. Предоперационное исключение язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки снижает вероятность этого осложнения в раннем послеоперационном периоде, однако сохраняется риск кровотечения из зоны дуоденального анастомоза.

- Рекомендуется выполнить цистоскопию у кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с повышенным риском для скрининга карциномы мочевого пузыря [71,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.5 Иные диагностические исследования

Морфологические признаки дисфункции трансплантированной поджелудочной железы

1. Острое клеточное воспаление (неопределенное отторжение – эта категория характеризуется наличием очагового воспаления септ, которое имеет признаки активации («бластные» формы лимфоцитов, различное количество эозинофилов), но не соответствует критериям легкого отторжения (образование скоплений лейкоцитов вокруг кровеносных сосудов или протоков в септах, отсутствует вовлечение в воспалительный процесс эндотелиальных или эпителиальных клеток). I степень – легкая степень острого клеточного отторжения – инфильтрация соединительнотканых перегородок преимущественно мононуклеарными клетками с признаками их активации («бластные» формы лимфоцитов, различное количество эозинофилов). Воспаление часто распространяется на субэндотелиальное пространство вен и базальные мембраны панкреатических протоков, а также ветви периферических нервов в паренхиме железы. Степень воспаления в септах может варьировать, но наличия венулитов или любой степени лимфоцитарного дуктита достаточно для постановки диагноза. Легкая степень острого клеточного отторжения бывает в биоптатах у больных с хорошо функционирующими трансплантатами. II степень – умеренная степень острого клеточного отторжения – определяется двумя гистологическими особенностями, которые могут встречаться изолированно друг от друга или одновременно; чаще всего воспаление ацинусов представлено множественными очагами (≥ 3 очага в дольке) с повреждением единичных эпителиоцитов ацинусов; имеет место минимальный эндартериит, при котором под эндотелием четко видны лимфоциты, но отсутствует активация или повреждение эндотелия. III степень — тяжелая степень острого клеточного отторжения – определяется тремя гистологическими поражениями, которые могут встречаться одновременно. Характерно наличие сливного и/или диффузного ацинарного воспаления со сливным некрозом клеток. Воспаление может быть преимущественно лимфоидным, содержать большое количество эозинофилов или различное количество нейтрофилов. Интерстициальный отек и гемorragии являются показателем тяжести повреждения трансплантата. Неповрежденными остаются лишь небольшие участки экзокринных отделов железы. Полный или частичный циркулярный некроз стенки мышечных артерий, часто вторичный по отношению к трансмуральному артерииту, является третьим

вариантом проявления тяжелой степени. Однако фибриноидный некроз артерий может быть связан также с антителоопосредованным отторжением. Поэтому при наличии фибриноидного некроза стенки артерий необходимо обязательное окрашивание гистологических срезов на С4d компонент комплемента и определение донорспецифических антител в сыворотке крови.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендуется гемодиализ или консервативные меры пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом с поражением почек перед трансплантацией для коррекции дисбаланса жидкости и электролитов [5,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: рутинное использование гемодиализа непосредственно перед трансплантацией почки не показано. Гиперкалиемия является наиболее распространенным показанием для гемодиализа до операции. Риски гемодиализа по сравнению с медикаментозной терапией должны учитываться наряду с рисками интраоперационной перегрузки жидкостью, электролитных и кислотно-щелочных нарушений, особенно в тех случаях, когда почка от посмертного донора трансплантируется со значительным риском развития ОФТ. Предоперационный гемодиализ может инициировать провоспалительное состояние, отложить хирургическое вмешательство, увеличить время холодной ишемии и повысить риск развития ОФТ.

- Рекомендуется обсудить пациентов, принимающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапии, перед операцией по пересадке с врачом-кардиологом, врачом-гематологом / врачом-нефрологом [73-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарии: ретроспективное одноцентровое исследование «случай-контроль» у пациентов, перенесших трансплантацию почки, привело к выводу, что продолжение антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой** или клопидогрелом** не создает значительно более высокого риска пери/послеоперационных осложнений.*

Многие пациенты, находящиеся в активном листе ожидания трансплантата, имеют сосудистые заболевания и / или протромботические состояния, которые должны оцениваться до трансплантации. Двойная антиагрегантная терапия обычно назначается пациентам со стентами коронарных артерий в течение шести – двенадцати месяцев; планы периоперационного лечения этих пациентов следует обсудить с врачом-кардиологом, чтобы полностью исключить риск их отмены. Возможности отмены антикоагулянтной и послеоперационной антикоагулянтной терапии следует обсудить с врачом-гематологом до внесения пациентов в список.

*Некоторые пациенты будут активны в листе ожидания трансплантации, продолжая принимать антиагрегантную терапию и / или антикоагулянтную терапию. Показания для применения должны быть четко документированы для каждого человека. Потенциальный повышенный риск периоперационного кровотечения необходимо взвесить против потенциального вреда от артериального или венозного тромбоза. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии грудных врачей (American College of Chest Physicians) и Европейского Общества Кардиологов литературные данные предполагают, что продолжение антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой** или клопидогрелом** не дает значительно большего риска пери/послеоперационных осложнений, однако количество обследованных пациентов было низким. При необходимости влияние антиагрегантной терапии может быть снижено при интраоперационных тромбоцитарных инфузиях.*

- Рекомендуется использовать противогрибковую терапию у реципиентов трансплантата поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки при периоперационной профилактике инфекции дополнительно к противомикробным препаратам для системного применения [76, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: грибковая и, в первую очередь, кандидозная инфекция является частым осложнением после трансплантации поджелудочной железы, вызывая как системный кандидоз, так и местно распространенный инфекционный процесс (раневую инфекцию или локальный перитонит). Повышенная частота кандидозной инфекции обусловлена продолжительной антибактериальной терапией после трансплантации и высокой вероятностью грибковой трансмиссии с донорским панкреато-дуоденальным комплексом

- Рекомендуется использовать сдержанную интраоперационную гидратацию реципиента для профилактики отека поджелудочной железы [52,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: для профилактики отека поджелудочной железы и оптимальной функции почечного трансплантата (если выполняются симультанное вмешательство) необходимо тщательное соблюдение пери- и послеоперационного баланса жидкости. Сбалансированные растворы могут быть оптимальным и более безопасным вариантом интраоперационной внутривенной жидкостной терапии.

*Измерение центрального венозного давления (ЦВД) помогает врачам-анестезиологам-реаниматологам управлять жидкостью. Небольшое проспективное не слепое клиническое исследование сравнивало два режима введения раствора натрия хлорида** 0,9%: постоянную инфузию (10-12 мл/кг-1/ч-1 от начала операции до реперфузии) и инфузию на основе центрального венозного давления (целевое ЦВД, соответствующее этапу операции) [52, 79].*

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется оценить и подготовить трансплантат поджелудочной железы от посмертного донора на отдельном столе до начала операции реципиента [80 – 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: обработка трансплантата на отдельном столе (*back-table preparation*) является важным шагом в процессе трансплантации.

Необходимо выявить количество, качество и целостность сосудов панкреадуденального комплекса, паренхимы поджелудочной железы и 12-перстной кишки. Далее перевязывают и отсекают соединительную (жировую) ткань по верхнему и нижнему краям поджелудочной железы. Далее необходимо выполнить следующие этапы подготовки трансплантата: спленэктомия осуществляется при раздельном лигировании и пересечении одноименных артерий и вен 2-3 порядков. Проксимальная культя селезеночной 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), герметизируется аппаратным швом и дополнительно погружается в кисет. Дистальная культя двенадцатиперстной кишки трансплантата также пересекается и ушивается аппаратным швом в месте перехода вертикальной в нижне-горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки и дополнительно погружается в кисет. Корень брыжейки поперечной ободочной и тонкой кишки с включающими ее ветвями верхней брыжеечной артерии и вены также ушивается аппаратным швом с двойным прошиванием обивным непрерывным швом нитью Prolene 4/0. Проксимальные культы верхней брыжеечной артерии и одноименной вены ушиваются наглухо у нижнего края поджелудочной железы. Устье верхней брыжеечной артерии и устье селезеночной 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 [80 – 84].

- Рекомендуется использовать внебрюшинный доступ к подвздошной ямке с правой стороны в качестве операционного доступа при изолированной трансплантации поджелудочной железы [81 – 85].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется использовать срединную лапаротомию, располагая трансплантат поджелудочной железы в правом латеральном канале, а почечный трансплантат в левой подвздошной ямке в качестве операционного доступа при сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки [81, 85].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в некоторых случаях возможно расположение трансплантатов справа, при этом трансплантат поджелудочной железы имплантируется каудальнее трансплантата почки. Забрюшинный доступ целесообразен с точки зрения изоляции перипанкреатической секреции от органов брюшной полости в послеоперационном периоде, срединная лапаротомия обеспечивает хорошую маневренность при выполнении дополнительных процедур: одномоментной трансплантации почки, удаления перитонеального катетера.

- Рекомендуется использовать наружные или общие подвздошные артерии реципиента для артериального анастомоза «конец в бок» с артерией трансплантата поджелудочной железы для реконструкции кровоснабжения трансплантата поджелудочной железы [80 – 82, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выбор общей правой подвздошной артерии для анастомоза считается наиболее оптимальным, так как ее использование позволяет расположить трансплантат поджелудочной железы в любой позиции (головкой вверх или вниз).

- Рекомендуется выполнять анастомоз между портальной веной трансплантата и нижней полой или общей подвздошной веной реципиента с целью восстановления венозного оттока трансплантата поджелудочной железы. Также возможно использование верхнебрыжеечной вены реципиента [86 – 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: имплантация поджелудочной железы начинается с реконструкции венозного оттока трансплантата. Выделяют два основных способа венозной реконструкции – портальный 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.

- Рекомендуется выполнять восстановление экзокринного оттока поджелудочной железы кишечным дренированием у реципиента поджелудочной железы или сочетанной поджелудочной железы и почки с целью минимизации метаболических осложнений [89 – 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: 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 маркеров функции трансплантата и отторжения в послеоперационном периоде.

Более предпочтительным считается наложение дуоденоюноанастомоза, так как последний, в отличие от дуоденоцистоанастомоза, не ведет к развитию ферментативного и/или геморрагического цистита и метаболическим расстройствам в посттрансплантационном периоде.

Наиболее современной техникой является выполнение дуодено-дуоденоанастомоза. Данная методика более физиологична и позволяет осуществлять эндоскопический контроль состояния донорской 12-перстной кишки и выполнять биопсию трансплантата при необходимости.

3.2.1 Хирургические осложнения

- Рекомендуется поводить профилактику венозного тромбоза поджелудочной железы постоянной внутривенной инфузией гепарина натрия** с помощью насоса инфузионного шприцевого в течение 2-4 дней после трансплантации. Целевой показатель АЧТВ должен составлять 45-70 сек. Последующая антикоагулянтная терапия может проводиться препаратами группы гепарина [92,93,163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: тромбоз поджелудочной железы в настоящее время остается самым частым осложнением раннего послеоперационного периода, которое в подавляющем количестве случаев приводит к потере функции трансплантата, выполнению повторных вмешательств на брюшной полости и трансплантатэктомии. В настоящее время частота ранних тромбозов при сочетанной трансплантации составляет 4,1-5,5%, с тенденцией к снижению. Основным клиническим проявлением тромбоза является внезапное повышение уровня гликемии, появление темного геморрагического отделяемого в дренажах брюшной полости и исчезновение в нем и в моче амилазы в случаях пузырьного дренирования экзокринного секрета. Подтвержденный диагноз острого тромбоза требует немедленного выполнения трансплантатэктомии, за исключением случаев позднего тромбоза, не сопровождающегося явлениями интоксикации.

- Рекомендуется при развитии пристеночного тромбоза селезеночной вены трансплантата проведение системной антикоагулянтной терапии без оперативного вмешательства [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: такая мера позволяет в некоторых случаях избежать прогрессирования тромбоза и сохранить трансплантат.

- Рекомендуется выполнение эндоваскулярного вмешательства как при артериальном, так и при венозном частичном тромбозе сосудов трансплантата поджелудочной железы [95, 96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: эффективность этих вмешательств не превышает 50%.

- Рекомендуется применение внутривенной инфузии октреотида** для профилактики развития панкреатита в раннем послеоперационном периоде [93, 97 – 102].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: панкреатит трансплантата является вторым по частоте осложнением, возникающим после выполнения сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Так называемый физиологический острый панкреатит возникает как нормальная реакция на ишемию-реперфузию. Такая форма острого панкреатита развивается практически в 100% случаев, протекает бессимптомно, проявляется только повышенным уровнем амилазы и липазы в дренируемой из брюшной полости жидкости и повышением уровня С-реактивного белка в крови реципиента, и постепенно угасает в силу своей природы и рутинного применения преднизолона** (метилпреднизолона**) в фазе индукции иммуносупрессивной терапии. Профилактика состоит в адекватном кондиционировании и селекции потенциального донора поджелудочной железы.*

Острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз) чаще обусловлен нюансами оперативной техники трансплантации поджелудочной железы на различных этапах. Среди основных факторов можно выделить сосудистый тромбоз, который может быть вызван техническими проблемами или острым/сверхострым гуморальным отторжением. Основными хирургическими ошибками являются повреждения нижней панкреато-дуоденальной или дорзальной панкреатической артерии, неправильное наложение венозного анастомоза, ведущие к замедлению оттока крови из поджелудочной железы. Лечение должно быть направлено на устранение причин панкреатита: с применением антибиотикотерапии, антикоагулянтной терапии, а также использование методов эндоваскулярной хирургии для коррекции сосудистых проблем и своевременном выполнении некрсеквестрэктомии. Однако, несмотря на

применение указанных терапевтических и хирургических методов, возникновение раннего острого панкреатита в подавляющем большинстве случаев приводит к быстрой потере трансплантата поджелудочной железы.

- Рекомендуется восстановить целостность желудочно-кишечного тракта оперативными методами и одновременно сохранить пересаженную поджелудочную железу в случае своевременно выявленной несостоятельности дуоденального анастомоза [103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: опасность несостоятельности в случае кишечного дренирования состоит в быстром развитии перитонита и сепсиса. При позднем выявлении несостоятельности дуоденального анастомоза и развитии распространенного перитонита целесообразнее выполнить удаление трансплантата поджелудочной железы.

- Рекомендуется выполнение эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения. Не рекомендуется применение инфузии октреотида** для остановки желудочно-кишечного кровотечения [97, 105, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.3 Иммуносупрессивная терапия

- Рекомендуется выполнять начальную профилактику отторжения одновременно с комбинированной иммуносупрессивной терапией ингибитором кальциневрина (преимущественно такролимус**), микофенолатом мофетилом**/микофеноловой кислотой**, преднизолоном** (метилпреднизолоном**) и индукцией иммунодепрессантами базиликсимабом** либо иммуноглобулином антитимоцитарным** [113, 114, 161, 170-173].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: принципом, лежащим в основе успешной иммуносупрессивной терапии, является соблюдение баланса дозировок препаратов для сохранности трансплантата. Практикующие специалисты назначают дозировку, достаточную для того, чтобы обеспечить адекватную иммуносупрессивную терапию без риска для здоровья пациента. Иммуносупрессивная терапия особенно важна в раннем

послеоперационном периоде, поскольку риск возникновения отторжения в этот период высок.

В отдаленном послеоперационном периоде возникает так называемая «адаптация трансплантата», проявляющаяся более низкой частотой возникновения отторжений на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Следовательно, профилактика отторжения ослабляется за счет постепенной отмены преднизолона** (метилпреднизолона**) и снижения дозировки ингибиторов кальциневрина.

Неспецифические побочные эффекты иммуносупрессивной терапии включают в себя высокий риск развития злокачественных новообразований и инфекционных заболеваний, в особенности оппортунистической инфекции. При этом все иммунодепрессанты имеют дозозависимые специфические побочные эффекты. Цель современных протоколов иммуносупрессивной терапии – снижение специфических побочных эффектов путем использования синергии лекарственных препаратов. Схема назначения лекарственных препаратов, основанная на синергии, позволяет значительно снизить дозировку иммунодепрессантов. Благодаря синергии иммунодепрессантов возможно сохранение эффективности при снижении побочных эффектов.

Современные режимы начальной иммуносупрессивной терапии обеспечивают превосходную эффективность с хорошей переносимостью. Перечень основных препаратов, которые пациенты получают на текущий момент:

- ингибиторы кальциневрина (ИКН) (преимущественно такролимус**, реже циклоспорин**);
- микофенолата мофетил**/микофеноловая кислота**;
- преднизолон** или метилпреднизолон**;
- индукционная терапия (у пациентов с невысокими рисками используется преимущественно базиликсимаб**, а у пациентов с высоким риском – иммуноглобулин антиtimoцитарный**).

Многокомпонентная терапия является стандартным методом лечения у большинства реципиентов по всему миру и может быть скорректирована в зависимости от конкретных условий и иммунологического риска. В связи с разработкой новых иммуносупрессивных протоколов и новых иммунодепрессантов стандартная терапия, вероятно, будет меняться. Кроме того, любой стартовый протокол иммуносупрессивной терапии должен быть подобран с учетом потребностей отдельно взятого пациента в зависимости от проявления побочных эффектов, эффективности или требований протокола.

3.3.1 Ингибиторы кальциневрина

- В качестве ИКН первой линии рекомендуется использовать такролимус** реципиентам поджелудочной железы или почки и поджелудочной железы в связи с более высокой эффективностью [6,107 – 110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: учитывая, что трансплантация поджелудочной железы в подавляющем большинстве случаев выполняется комбинированно с трансплантацией почки и имеет высокий риск развития острого и хронического отторжения обоих трансплантатов и определенные трудности своевременной диагностики отторжения поджелудочной железы, рекомендуется использовать более эффективные схемы иммуносупрессивной терапии.

- Рекомендуется регулярно проводить контроль концентрации такролимуса** в цельной крови всем пациентам после трансплантации для оптимальной коррекции дозы [111-113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: такролимус** имеет существенные побочные эффекты, которые потенциально опасны как для трансплантата, так и для пациента. Ключевым моментом является то, препарат нефротоксичен, и длительное его применение является существенной причиной хронической дисфункции трансплантата, что может привести к потере трансплантата почки, либо к тяжелой хронической болезни почек у реципиентов без пересаженной почки. Оба ИКН относятся к препаратам с узким терапевтическим окном, выход за рамки которого может привести к тяжелой интоксикации либо отсутствию достаточного эффекта. В связи с узким терапевтическим окном и высокой вероятностью лекарственного взаимодействия необходим контроль уровня ИКН, помогающий объективно оценить содержание препарата в крови. Особенностью фармакокинетики такролимуса** у реципиентов с сахарным диабетом I типа является то, что его биодоступность на 26-30% ниже, чем у пациентов, причиной хронической болезни почек которых стала другая патология. Низкая биодоступность такролимуса** обусловлена проявлениями автономной гастроинтестинальной диабетической нейропатии и может потребовать применения более высоких доз препарата. Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением препарата является более предпочтительным у диабетических пациентов [111].*

3.3.2 Микофеноловая кислота**/микофенолата мофетил**

- Рекомендуется назначать микофеноловую кислоту**/ микофенолата мофетил** всем реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки, не имеющим противопоказаний, как второй компонент стартовой иммуносупрессивной терапии, совместно с преднизолоном** и ингибиторами кальциневрина с целью профилактики отторжения [114-116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется проводить профилактику цитомегаловирусной инфекции либо использовать превентивную тактику с регулярным контролем виремии ЦМВ у пациентов, принимающих микофеноловую кислоту**/ микофенолата мофетил**, в связи с высокой частотой возникновения ЦМВ инфекции [59,154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарии: совместное назначение микофеноловой кислоты**, преднизолона** и ИКН обеспечивает стойкое снижение частоты отторжений по данным биопсии. Микофеноловая кислота** не обладает нефротоксичностью, однако она угнетает функцию костного мозга и может быть причиной возникновения ЦМВ-инфекции, а также гастроинтестинальных нарушений, в особенности диареи. При применении микофенолата мофетила** повышается риск развития полиомавирусной нефропатии, особенно в комбинации с такролимусом** [119].*

*Микофеноловая кислота** официально не разрешена в использовании в комбинации с такролимусом**, хотя это самая распространенная комбинация препаратов в мире, рекомендованная руководствами, однако дозировка в данной комбинации не имеет научного подтверждения [114, 122]. Такролимус** не оказывает влияния на накопление микофеноловой кислоты**, однако при этом накопление (биодоступность) микофеноловой кислоты** на 30% выше по сравнению с циклоспорином**. В связи с высокой частотой развития побочных эффектов некоторые центры практикуют плановое снижение микофеноловой кислоты** у пациентов, принимающих такролимус**. Пациентам, получающим микофенолата мофетил**/микофеноловую кислоту** в комбинации с такролимусом**, рекомендован регулярный контроль вирусной нагрузки полиомавируса [113, 120].*

3.3.3 Азатиоприн**

- Азатиоприн** может быть рекомендован к использованию у пациентов с низким иммунологическим риском в качестве иммунодепрессанта, особенно у пациентов с непереносимостью микофеноловой кислоты**/ микофенолата мофетил** [116 - 118, 120, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии: вместо азатиоприна** в большинстве трансплантологических центров по всему миру в качестве стандартной терапии используются микофеноловая кислота**/микофенолата мофетил**. Согласно проспективным рандомизированным исследованиям микофеноловая кислота** значительно снижает частоту отторжений по сравнению с азатиоприном** [118]. Хотя по данным большого проспективного исследования азатиоприн** может давать приемлемые результаты у пациентов с низким иммунологическим риском, но чаще азатиоприн** применяется пациентами с непереносимостью микофеноловой кислоты** [119].*

3.3.4 Преднизолон** , метилпреднизолон**

- Рекомендуется вводить преднизолон** (метилпреднизолон**) в стартовую иммуносупрессивную терапию в периоперационный и ранний послеоперационный периоды [92, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарии: у преднизолона** или метилпреднизолона** много побочных эффектов, особенно при длительном применении. Большая часть практикующих специалистов до сих пор считает преднизолон** или метилпреднизолон** основным компонентом иммуносупрессивной терапии, даже с учетом последующей успешной отмены по данным многих проспективных рандомизированных исследований. Данные исследования предполагают, что риски при отмене преднизолона** или метилпреднизолона** зависят от использования сопутствующих иммунодепрессантов, иммунологического риска, расовой принадлежности реципиента и срока после трансплантации. Хотя с течением времени риск отторжения снижается, возможная польза от отмены после длительного периода лечения преднизолоном** или метилпреднизолоном** может быть не столь значимой. На сегодняшний момент стало ясно, что быстрая отмена преднизолона** или метилпреднизолона** не влияет ни в положительную, ни в отрицательную сторону на выживаемость трансплантата*

поджелудочной железы, однако несколько повышает риски потери функции почечного трансплантата [92, 123].

3.3.5 Иммунодепрессанты: Эверолимус**

- Эверолимус** может быть рекомендован к использованию для предотвращения отторжения у пациентов, которые не переносят стандартную иммуносупрессивную терапию [124 – 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется значительно снижать дозировку ИКН с целью предотвращения нефротоксичности при использовании в комбинации с эверолимусом** [124 – 126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3.6 Индукционная иммуносупрессивная терапия

- Иммуноглобулин антиtimoцитарный ** рекомендован в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии у пациентов с высоким иммунологическим риском, к которым относятся пациенты с сочетанной трансплантацией поджелудочной железы и почки [127 – 132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: во многих странах, особенно в США, в качестве профилактики используется анти-T-лимфоцитарная «индукционная» терапия. Кроме того, данный сильнодействующий препарат используется для лечения эпизодов тяжелого стероид-резистентного отторжения [92, 132 – 138].

На фоне индукционной терапии частота отторжений трансплантатов поджелудочной железы и почки изначально ниже, однако влияние на отдаленные результаты их выживаемости не столь однозначно.

3.3.7 Индукция ингибитором интерлейкина – базиликсимаб**

- Базиликсимаб** рекомендуется в качестве индукции иммуносупрессивной терапии с целью снижения частоты острого отторжения у пациентов с сочетанной трансплантацией поджелудочной железы и почки [129, 139 – 141].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарии: в аспекте трансплантации поджелудочной железы и почки базиликсимаб** дает схожие результаты отдаленной выживаемости обоих трансплантатов в сравнении с «timoцит-истощающей» терапией. Однако отмечена более высокая частота острого отторжения в раннем послеоперационном периоде, что*

требует более внимательного контроля за функцией пересаженной поджелудочной железы и использованием ранних маркеров диагностики отторжения поджелудочной железы, что является весьма затруднительной задачей [131,139,141].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация – комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа, либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Санаторно-курортное лечение включает в себя медицинскую помощь, осуществляемую медицинскими организациями (санаторно-курортными организациями) в профилактических, лечебных и реабилитационных целях на основе использования природных лечебных ресурсов, в том числе в условиях пребывания в лечебно-оздоровительных местностях и на курортах. Санаторно-курортное лечение направлено на:

1) активацию защитно-приспособительных реакций организма в целях профилактики заболеваний, оздоровления;

2) восстановление и (или) компенсацию функций организма, нарушенных вследствие травм, операций и хронических заболеваний, уменьшение количества обострений, удлинение периода ремиссии, замедление развития заболеваний и предупреждение инвалидности в качестве одного из этапов медицинской реабилитации [142].

Находясь на ЗПТ, пациенты часто подвергаются диетическим ограничениям, связанным с прогрессирующей ХБП. После трансплантации нутритивный фактор является одним из способствующих увеличению веса и его последствиям. Реципиенты трансплантата должны быть обеспечены доступными для понимания рекомендациями по

питанию и, при необходимости, обеспечены рекомендациями по снижению веса. В частности, следует избегать приема грейпфрутового сока из-за возможности его вмешательства в метаболизм иммунодепрессантов, что приводит к повышению уровня ИКН.

Рекомендуется вести активный образ жизни. После трансплантации почки не рекомендуется занятие теми видами спорта, при которых возможны прямые удары или другие повреждения трансплантированного органа (например, кикбоксинг) [143 – 146].

Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами может увеличить риск нежелательных событий [147,148].

4.1 Трансплантация при беременности

4.1.1 Планирование беременности

- Рекомендуется планировать беременность реципиенткам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки только в условиях хорошего общего состояния, стабильной функции трансплантата и при постоянной иммуносупрессивной терапии, а также при отсутствии признаков дисфункции трансплантата поджелудочной железы (и почки, в случаях сочетанной трансплантации), артериальной гипертензии, протеинурии, гидронефроза или хронической инфекции. Идеальным временем для беременности является второй год после выполненной трансплантации [149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: сахарный диабет зачастую сопровождается нарушениями сексуальной и репродуктивной функций. После трансплантации почки половая жизнь и репродуктивная функция восстанавливаются [149]. Женщины с сахарным диабетом и терминальной стадией почечной недостаточности должны быть хорошо информированы по вопросам беременности. Беременность должна протекать при хорошем состоянии общего здоровья и трансплантата поджелудочной железы, обычно не ранее чем через 1–2 года после выполнения трансплантации [150].

- Рекомендуются естественные роды реципиенткам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки при отсутствии фоновой патологии беременности или гипоксии плода [150, 151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: показатели частоты спонтанных (14%) или по медицинским показаниям (20%) аборт у женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, аналогичны соответствующим общепопуляционным показателям. Несмотря на то, что

наличие трансплантированного органа в тазу не препятствует механически естественному механизму родов, в группе беременных женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, чаще (50%) отмечаются преждевременные роды и родоразрешения путем кесарева сечения. Указанная закономерность объясняется наличием многочисленных факторов риска (неконтролируемое течение артериальной гипертензии, гипоксия плода, преждевременный разрыв плодных оболочек на фоне глюкокортикоидной терапии).

- Реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки может быть рекомендовано выполнение кесарева сечения по акушерским показаниям, однако они имеют более высокий риск повреждения мочевого пузыря и других хирургических осложнений при этом вмешательстве [148-151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: при стабильном функциональном состоянии трансплантата почки и постоянной иммуносупрессивной терапии, а также при отсутствии признаков отторжения трансплантата, артериальной гипертензии, протеинурии, гидронефроза или хронической инфекции не отмечается существенного различия исходов ранней, оптимальной или поздней беременности [152, 153]. При гидронефрозе отмечается более высокий риск прерывания беременности вследствие увеличения вероятности развития инфекции или мочекаменной болезни, которые могут осложнять течение III триместра беременности. Рекомендуется как можно раньше диагностировать беременность для максимально раннего начала динамического наблюдения и коррекции иммуносупрессивной терапии. Беременность у женщин, перенесших трансплантацию органов, зачастую не является проблемой, однако данные пациентки во всех случаях должны включаться в категорию повышенного риска; беременность должна протекать под динамическим наблюдением врача-акушера-гинеколога, врача-нефролога и врача-уролога.

4.1.2 Тактика ведения беременности

- Всем беременным женщинам, ранее перенесшим трансплантацию поджелудочной железы, рекомендуется контроль факторов риска, с целью выявления ранних признаков дисфункции трансплантата и инфекции [151-154].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: в частности, следует выполнять с периодичностью 1 раз в месяц анализы мочи (ранняя диагностика инфекций мочеполовой системы), устранять бактериурию независимо от наличия клинических проявлений. Во избежание фето- и

нефротоксичности необходимо назначать бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины [165]. Настоятельно рекомендуется профилактика и подавление любых вирусных инфекций во избежание внутриутробных дефектов (например, умственная отсталость ребенка после перенесенной внутриутробной ЦМВ-инфекции). Для ранней диагностики внутриутробных инфекций рекомендуется культурологическое исследование амниотической жидкости [154].

4.1.3 Иммуносупрессивная терапия при беременности

- Не рекомендуется использование микофеноловой кислоты**/ микофеноловой кислоты** и эверолимуса** (#сиролимус) для поддерживающей иммуносупрессивной терапии при беременности реципиенток после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки [155-159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарий: препарат такролимус** [155, 156], применяющийся с целью супрессии иммунной системы после трансплантации поджелудочной железы, характеризуется достаточно высокой безопасностью. Лишь отдельные исследования свидетельствуют о том, что микофенолата мофетил** и #сиролимус обладают тератогенностью, в связи с чем их использование противопоказано при беременности [157].*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Не рекомендовано грудное вскармливание при применении микофенолата мофетила**, #сиролимуса в связи с высоким риском попадания иммунодепрессантов в организм новорожденного и малым количеством данных об их безопасности при воздействии на новорожденного [166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуется мультидисциплинарное наблюдение больных после трансплантации поджелудочной железы с участием врачей-эндокринологов, врачей-нефрологов, врачей-диетологов, врачей-хирургов, врачей-кардиологов, врачей-урологов и др. [11, 15, 16, 160, 162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: к моменту трансплантации поджелудочной железы пациенты имеют широкий спектр осложнений сахарного диабета, многие осложнения продолжают прогрессировать какое-то время после трансплантации поджелудочной железы, что требует контроля за состоянием пациента со стороны различных специалистов [11,15,16].

- Рекомендуется при неосложненном течении послеоперационного периода проводить повторные консультации пациента в трансплантационном центре ежемесячно в течение первых 6 месяцев, и каждые 3-6 месяцев в последующее время после трансплантации [9 – 10, 12, 13, 9, 17, 18,61, 160, 162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: частота повторных визитов зависит от особенностей послеоперационного периода и количества времени, прошедшего после вмешательства, наличия или отсутствия осложнений, связанных непосредственно с трансплантацией поджелудочной железы или с прогрессированием осложнений сахарного диабета. Регулярное наблюдение опытных врачей-хирургов (трансплантологов) имеет важное значение для раннего выявления осложнений или дисфункции трансплантата и для контроля строгого соблюдения предписанного иммуносупрессивного режима.

Рекомендуется регулярно контролировать (приблизительно каждые 4 - 8 недель в первые 6 месяцев после трансплантации поджелудочной железы) уровень С-пептида и инсулина в крови, уровень амилазы и липазы в крови, креатинин сыворотки, расчетную скорость клубочковой фильтрации, экскрецию белка мочой, уровень концентрации препаратов иммуносупрессивной терапии в крови, гликозилированный гемоглобин, проводить ультразвуковое и цветное доплеровское картирование трансплантата поджелудочной железы для исключения пристеночного тромбоза сосудов поджелудочной железы. Проведение этих исследований направлено на ранние выявления возможных осложнений на субклинической стадии.

Ежегодный скрининг должен включать дерматологическое обследование, обследование сердечно-сосудистой системы, скрининг опухолей (в том числе обследование лимфоузлов, исследование кала на скрытую кровь, рентген грудной клетки, гинекологическое и урологическое обследование) и УЗИ брюшной полости, включая УЗИ собственных и трансплантированной почки, эзофагогастродуоденоскопию. При

необходимости дальнейшие диагностические тесты должны проводиться для лечения или замедления прогрессирования любого выявленного осложнения.

Осложнения иммуносупрессивной терапии возникают часто, включая специфические осложнения различных препаратов, а также как следствие чрезмерной иммуносупрессивной терапии (а именно – оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования). Риск развития злокачественных новообразований некоторых локализаций и сердечно-сосудистых заболеваний в несколько раз выше у трансплантированных пациентов, чем в общей популяции. Злокачественные новообразования являются причиной значительной заболеваемости и смертности в популяции трансплантированных пациентов. Сердечно-сосудистые заболевания и инфекции являются наиболее частой причиной смерти реципиентов поджелудочной железы. Другими важными отдаленными проблемами являются несоблюдение предписанного режима терапии, развитие анти-HLA, рецидив сахарного диабета [9 – 10, 12, 13, 9, 17, 18, 61].

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для плановой госпитализации

1. Подготовка к трансплантации поджелудочной железы.
2. Подготовка к сочетанной трансплантации почки (санация очага инфекции, нефрэктомия).
3. Дисфункция трансплантата поджелудочной железы.
4. Дисфункция трансплантата почки (при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы).
5. Нестабильность концентрации ингибиторов кальциневрина.
6. Выполнение пункционной биопсии трансплантата поджелудочной железы и или почки (при сочетанной трансплантации).

6.2 Показания для экстренной госпитализации

1. Наличие совместимой донорской поджелудочной железы от посмертного донора.
2. Наличие совместимых донорских поджелудочной железы и почки для сочетанной трансплантации.
3. Дисфункция трансплантата поджелудочной железы и(или) почки при угрожающих жизни состояниях.
4. Острый панкреатит трансплантата.
5. Хирургические/урологические осложнения после трансплантации.

6. Острые состояния или обострения хронических заболеваний в раннем посттрансплантационном периоде.

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. Удовлетворительная функция трансплантата поджелудочной железы (и почки при сочетанной трансплантации).

2. Отсутствие показаний для нахождения в стационаре.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Рассмотрен пациент с тяжелой плохо контролируемой гипергликемией как кандидат на изолированную трансплантацию поджелудочной железы, если пациент имеет сохранную функцию почек (СКФ > 40 мл/мин/1,73 м ²)	Да/нет
2.	Рассмотрен пациент, страдающий сахарным диабетом I типа и хронической болезнью почек 5 стадии как кандидат на сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки	Да/нет
3.	Рекомендовано кандидату на ТПЖ воздерживаться от употребления табака до внесения в лист ожидания или трансплантации от живого донора и отказаться от курения после выполнения трансплантации	Да/нет
4.	Выполнены меры по снижению веса кандидатам с ожирением до трансплантации	Да/нет
5.	Выполнено назначение антитромботических средств пациентам с хронической почечной недостаточностью в ожидании трансплантации поджелудочной железы и почки с целью снижения рисков сосудистых и тромботических осложнений	Да/нет
6.	Выполнен осмотр врачом-эндокринологом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью компенсации углеводного обмена, оценки и коррекции перед трансплантацией осложнений сахарного диабета, исключения иной патологии органов эндокринной системы (гиперпаратиреоза и т.д.)	Да/нет
7.	Выполнена оценка психоэмоционального статуса кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью выявления возможной некомплаентности пациента	Да/нет
8.	Выполнен осмотр врачом-хирургом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	исключения значимой хирургической патологии	
9.	Выполнен осмотр врачом-стоматологом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью выявления показаний для санации ротовой полости до трансплантации	Да/нет
10.	Выполнен осмотр врачом-урологом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии мочевыводящих путей, рака почек, мочевого пузыря, простаты	Да/нет
11.	Выполнен осмотр врачом-маммологом женщины старше 40 лет для исключения новообразования молочных желез	Да/нет
12.	Выполнен осмотр врачом-неврологом кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии нервной системы, выявления и коррекции диабетической нейропатии, а также пациентам, имеющим в анамнезе инсульт или ТИА	Да/нет
13.	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) потенциальному реципиенту перед трансплантацией поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки. Выполнены HLA-типирование (определение антигенов (генов) главного комплекса гистосовместимости I и II классов), проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора	Да/нет
14.	Проведено молекулярно-биологического исследования крови на вирус Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки перед трансплантацией с целью исключения виремии	Да/нет
15.	Проведено ежегодное определение антител классов М, G (<i>IgM, IgG</i>) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i>) в крови, определение антител классов М, G (<i>IgM, IgG</i>) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i>) в крови потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения ВИЧ инфекции до трансплантации	Да/нет
16.	Выполнено ежегодное определение антигена (<i>HbsAg</i>) вируса гепатита В (<i>Hepatitis B virus</i>) в крови, определение антител класса М к ядерному антигену (<i>anti-HBc IgM</i>) вируса гепатита В (<i>Hepatitis B virus</i>) в крови, определение антител к поверхностному антигену (<i>anti-HBs</i>) вируса гепатита В (<i>Hepatitis B virus</i>) в крови, качественное исследование потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения инфицирования и назначения противовирусного лечения до выполнения трансплантации по	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	соответствующим клиническим рекомендациям	
17.	Выполнено ежегодное определение антител к вирусу гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки, получающим заместительную почечную терапию, в крови с целью контроля информирования гепатитом С и его лечения до трансплантации	Да/нет
18.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью своевременного выявления виремии и предотвращения развития ЦМВ-болезни	Да/нет
19.	Выполнена оценка коагулограммы потенциального реципиента поджелудочной железы и почки (ориентировочное исследование системы гемостаза) (уровень фибриногена, антитромбина-III, пламиногена, протромбиновый индекс, АЧТВ) потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения тромбофилии/гемофилии, которые могут привести к тромбозу сосудов трансплантата, или кровотечению в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде	Да/нет
20.	Выполнена ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей и дуплексное сканирование сосудов малого таза потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью выявления окклюзионных заболеваний периферических артерии и/или варикозной болезни и ее возможных тромботических осложнений	Да/нет
21.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью исключения патологии легких	Да/нет
22.	Выполнено ЭКГ потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью определения имеющихся очагов ишемии или кардиомиопатии	Да/нет
23.	Выполнено ЭхоКГ, а также холтеровского мониторирования сердечного ритма, теста с физической нагрузкой с использованием эргометра потенциальным реципиентам поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с целью определения функционального резерва сердца	Да/нет
24.	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия потенциальным реципиентам поджелудочной железы и почки с целью исключения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Да/нет
25.	Выполнена цистоскопия у кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы или поджелудочной железы и почки с повышенным риском для скрининга карциномы мочевого пузыря	Да/нет
26.	Использованы противогрибковые препараты у реципиентов трансплантата поджелудочной железы или поджелудочной	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	железы и почки при периоперационной профилактике инфекции дополнительно к противомикробным препаратам для системного применения	
27.	Использована сдержанная интраоперационная гидратация реципиента для профилактики отека поджелудочной железы	Да/нет
28.	Оценен и подготовлен трансплантат поджелудочной железы от посмертного донора на отдельном столе до начала операции реципиента	Да/нет
29.	Выполнено восстановление экзокринного оттока поджелудочной железы кишечным дренированием у реципиента поджелудочной железы или сочетанной поджелудочной железы и почки с целью минимизации метаболических осложнений	Да/нет
30.	Проведена профилактика венозного тромбоза поджелудочной железы постоянной внутривенной инфузией гепарина натрия** с помощью насоса инфузионного шприцевого в течение 2-4 дней после трансплантации	Да/нет
31.	Выполнена эндоскопическая остановка желудочно-кишечного кровотечения	Да/нет
32.	Восстановлена целостность желудочно-кишечного тракта оперативными методами и одновременно сохранена пересаженная поджелудочная железа в случае своевременно выявленной несостоятельности дуоденального анастомоза	Да/нет
33.	Выполнена начальная профилактика отторжения одновременно с комбинированной иммуносупрессивной терапией ингибитором кальциневрина (преимущественно такролимус**), микофенолатом мофетилом**/микофеноловой кислотой**, преднизолоном** (метилпреднизолоном**) и индукцией иммунодепрессантами базиликсимабом** либо иммуноглобулином анти timoцитарным **	Да/нет
34.	В качестве ИКН первой линии использован такролимус**** в связи с более высокой эффективностью	Да/нет
35.	Проведен регулярный контроль концентрации такролимуса** всем пациентам после трансплантации для оптимальной коррекции дозы	Да/нет
36.	Проведена профилактика ЦМВ либо использована превентивная тактика с регулярным контролем вирусемии ЦМВ у пациентов, принимающих микофеноловую кислоту**/ микофенолата мофетил**, в связи с высокой частотой возникновения ЦМВ инфекции	Да/нет
37.	Введены преднизолон** (метилпреднизолон**) в стартовую иммуносупрессивную терапию в периоперационный и ранний послеоперационный периоды	Да/нет
38.	Имуноглобулин анти timoцитарный ** используется в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии у пациентов с высоким иммунологическим риском, к которым относятся пациенты с сочетанной трансплантацией поджелудочной железы и почки	Да/нет
39.	Базиликсимаб** используется в качестве индукции	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	иммуносупрессивной терапии с целью снижения частоты острого отторжения у пациентов с сочетанной трансплантацией поджелудочной железы и почки	
40.	Проведено мультидисциплинарное наблюдение больного после трансплантации поджелудочной железы с участием врачей-эндокринологов, врачей-нефрологов, врачей-диетологов, врачей-хирургов, врачей-кардиологов, врачей-урологов и др.	Да/нет

Список литературы

1. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2001; 1 Suppl 2: 3–95.
2. Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, et al. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. *J Diabetes Res.* 2020; 7574628. doi: 10.1155/2020/7574628.
3. St Michel D, Donnelly T, Jackson T, et al. Assessing Pancreas Transplant Candidate Cardiac Disease: Preoperative Protocol Development at a Rapidly Growing Transplant Program. *Methods Protoc.* 2019; 2(4): 82. doi: 10.3390/mps2040082.
4. Chadban SJ, Staplin ND. Is it time to increase access to transplantation for those with diabetic end-stage kidney disease? *Kidney Int.* 2014; 86: 464–466.
5. Van Loo, A.A., et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 473.
6. Kandaswamy R, Stock PG., Gustafson SK et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas. *Am. J. Transplant.* 2018; 18: 114–171. doi: 10.1111/ajt.14558. PMID: 29292605.
7. Мартынов СА, Северина АС, Ларина ИИ, и др. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1 типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки. *Проблемы Эндокринологии.* 2020; 66(6): 18-30. <https://doi.org/10.14341/probl12686>.
8. Regmi S, Rattanavich R, Villicana R. Kidney and pancreas transplant candidacy. *Current Opinion in Organ Transplantation:* 2021; 26 (1): 62-68. doi: 10.1097/MOT.0000000000000843.
9. Parajuli S, Swanson KJ, Patel R, et al. Outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplants based on preemptive transplant compared to those who were on dialysis before transplant - a retrospective study. *Transpl Int.* 2020. doi: 10.1111/tri.13665. Online ahead of print.
10. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD002294.
11. Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2016; 100: 2252–2263.
12. Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, et al. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5: 141–148.
13. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation.* 2012; 94: 979–987. doi: 10.1097/TP.0b013e318263ad5b.
14. Karim H. Anis, Larry A. Weinrauch, John A. D'Elia. Effects of Smoking on Solid Organ Transplantation Outcomes. *The American Journal of Medicine.* 2019; 132 (4): 413-419. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.11.005>.
15. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation.* 2010; 89(9): 1117-25. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d2bfb2. PMID: 20164819.
16. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant.* 2011; 11: 725–736.

17. Troppmann C, Santhanakrishnan C, Kuo JH, et al. Impact of panniculectomy on transplant candidacy of obese patients with chronic kidney disease declined for kidney transplantation because of a high-risk abdominal panniculus: A pilot study. *Surgery*. 2016; 159: 1612–1622.
18. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Diabetes Complications*. 2016; 30(4): 738-45. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
19. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3816–3822.
20. Garg L, Chen C, Haines DE. Atrial fibrillation and chronic kidney disease requiring hemodialysis - Does warfarin therapy improve the risks of this lethal combination? *Int J Cardiol*. 2016; 222.
21. Olbrisch ME, Benedict SM, Ashe K, et al. Psychological assessment and care of organ transplant patients. *J Consult Clin Psychol*. 2002; 70: 771–783.
22. Dew MA, Switzer GE, DiMartini AF, et al. Psychosocial assessments and outcomes in organ transplantation. *Prog Transplant*. 2000; 10: 239–259.
23. Maldonado JR et al. The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation (SIPAT): a new tool for the psychosocial evaluation of pre-transplant candidates. *Psychosomatics*. – 2012; 53 (2): 123-132.
24. Natori Y, Albahrani S, Alabdulla M, et al. Risk factors for surgical site infection after kidney and pancreas transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39(9): 1042-1048. doi: 10.1017/ice.2018.148.
25. Broggi E, Bruyere F, Gaudez F, et al. Risk factors of severe incisional hernia after renal transplantation: a retrospective multicentric casecontrol study on 225 patients. *World J Urol*. 2017; 35: 1111–1117.
26. Ooms LS, Verhelst J, Jeekel J, et al. Incidence, risk factors, and treatment of incisional hernia after kidney transplantation: An analysis of 1,564 consecutive patients. *Surgery*. 2016; 159: 1407–1411
27. Smith CT, Katz MG, Foley D, et al. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015; 29: 398–404.
28. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine*. 2015; 49(1): 27-34. doi: 10.1007/s12020-014-0496-3.
29. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, et al. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig*. 2018; 22: 339–347.
30. Nylund K, Meurman JH, Heikkinen AM, et al. Oral health in predialysis patients with emphasis on periodontal disease. *Quintessence Int*. 2015; 46: 899–907.
31. Veisa G, Tasmoc A, Nistor I, et al. The impact of periodontal disease on physical and psychological domains in long-term hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49: 1261–1266.
32. Boissier, R., et al. Benefits and harms of benign prostatic obstruction treatments in renal transplanted patients. PROSPERO, 2019. CRD42019136477.
33. Boissier, R., et al. Effectiveness of interventions on nephrolithiasis in transplanted kidney. PROSPERO, 2019. CRD42019136474.
34. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 319: 1901–1913.
35. Wong G, Howard K, Webster AC, et al. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1729–1739.

36. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 184–210.
37. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 279–296.
38. Pop-Busui R, Braffett BH, Wessells H, Herman WH, Martin CL, Jacobson AM, Sarma AV. Diabetic Peripheral Neuropathy and Urological Complications in Type 1 Diabetes: Findings From the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(1):119-126.doi: 10.2337/dc21-1276.
39. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014; 126: 63-79. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0.
40. Sanders RD, Bottle A, Jameson SS, et al. Independent preoperative predictors of outcomes in orthopedic and vascular surgery: the influence of time interval between an acute coronary syndrome or stroke and the operation. *Ann Surg.* 2012; 255: 901–907.
41. Jorgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *JAMA.* 2014; 312: 269–277.
42. LeFevre ML, Force USPST. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 161: 356–362.
43. Kakio Y, Uchida HA, Takeuchi H, et al. Diabetic nephropathy is associated with frailty in patients with chronic hemodialysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(12):1597-1602.
44. Golangan H, Samuels SK, Camacho P, et al. Management of hyperparathyroidism in kidney transplantation candidates: a need for consensus. *Endocr Pract.* 2020; 26(3): 299-304. doi: 10.4158/EP-2019-0392. Epub 2019 Nov 4.
45. Keddis MT, El Ters M, Rodrigo E, et al. Enhanced posttransplant management of patients with diabetes improves patient outcomes. *Kidney Int.* 2014; 86: 610–618.
46. Rudolph EN, Dunn TB, Mauer D, et al. HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ Matching in Pancreas Transplantation: Effect on Graft Rejection and Survival. *Am J Transplant.* 2016; 16(8): 2401-12. doi: 10.1111/ajt.13734.
47. Berney T, Malaise J, Morel P, et al. Impact of HLA matching on the outcome of simultaneous pancreas-kidney transplantation. Euro-SPK Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 Suppl 2: ii48-53, ii62. doi: 10.1093/ndt/gfh1082.
48. De Clippel D, Baeten M, Torfs A, et al. Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion.* 2014; 54: 3036–3042.
49. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A, et al. Deleterious impact of donor- specific anti-HLA antibodies toward HLA-Cw and HLA-DP in kidney transplantation. *Transplantation.* 2016; 100: 159–166.
50. Filippone EJ, Farber JL. Humoral immune response and allograft function in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 337–347.
51. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 19–47.
52. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):500-515.
53. Mittel AM, Wagener G. Anesthesia for Kidney and Pancreas Transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2017; 35(3): 439-452. doi: 10.1016/j.anclin.2017.04.005.

54. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13Suppl 4: 107–120.
55. Malinis M, Boucher HW. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019.
56. Levitsky J, Doucette K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 4: 147–168.
57. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. 2003; 63: 2222–2229.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline on the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2018; 8: 91–165.
59. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2013; 96: 333–360.
60. Humar A, et al. Venous thromboembolic complications after kidney and kidney-pancreas transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation*. 1998; 65 (2): 229-234.
61. Muthusamy, Anand SR, Giangrande PLF, Friend PJ. Pancreas Allograft Thrombosis, *Transplantation*. 2010; 90 –(7): 705-707. doi: 10.1097/TP.0b013e3181eb2ea0.
62. MacCraith E, Davis NF, Browne C, Mohan P, Hickey D. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: Incidence and risk factors for amputation after 10-year follow-up. *Clin Transplant*. 2017; 31(6). doi:10.1111/ctr.12976
63. Woeste G, Wullstein C, Pridöhl O, et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int*. 2003; 16(2): 128-132.
64. Chen J, Mohler ER, 3rd, Garimella PS, et al. Ankle Brachial Index and Subsequent Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: pii: e003339.
65. Wu SW, Lin CK, Hung TW, et al. Subclinical peripheral arterial disease in renal transplantation. *Am J Med Sci*. 2014; 347: 267–270.
66. Jenssen T, Hartmann A, Birkeland KI. Long-term diabetes complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017; 22(4): 382-388. doi:10.1097/MOT.0000000000000436
67. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, et al. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg*. 2009; 250(4): 618-629. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b76d2b
68. Gill JS, Ma I, Landsberg D, et al. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 808–816.
69. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: e77–137.
70. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, et al. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation*. 1994;57(6):816-822
71. Nawabi A, Serwar S, Klein J, et al. Nonoperative management of gastrointestinal bleeding after a simultaneous pancreas and kidney transplant. *J Surg Case Rep*. 2020; 10: rjaa433. doi: 10.1093/jscr/rjaa433.

72. Boissier R, Hevia V, Bruins H, et al. The risk of tumour recurrence of patients undergoing renal transplantation for end-stage renal disease after previous treatment for a urological cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2018; 73: 94-108.
73. Highshaw RA, Tunuguntla HS, Perez RV, Gandour-Edwards R, Evans CP. Initial report of bladder carcinoma following combined bladder-drained pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2002; 16(5): 383-6. doi: 10.1034/j.1399-0012.2002.02034.x. PMID: 12225437.
74. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e326-50.
75. Task Force for Preoperative Cardiac Risk. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2769. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/22/2769/478458>
76. Benahmed A, et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: A case-control study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 29(2) doi:10.1093/ndt/gft385.
77. Saima A, Coleman Rotstein. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. AST Infectious Disease Community of Practice. Affiliations expand. PMID: 31155770 DOI: 10.1111/ctr.13623
78. Dupont D, Huguenin A, Tisserand E, et al. Donor Derived Candida stellimalicola in a Clinical Specimen: Preservation Fluid Contamination During Pancreas Procurement. *Mycopathologia*. 2018; 183(3): 573-577. doi: 10.1007/s11046-017-0171-3.
79. O'Malley, C.M., et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*, 2005. 100: 1518.
80. Othman MM., et al. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. *Anesth Analg*. 2010; 110: 1440.
81. Fridell JA, Powelson JA, Sanders CE, Ciancio G, Burke GW 3rd, Stratta RJ. Preparation of the pancreas allograft for transplantation. *Clin Transplant*. 2011; 25(2): E103-12. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01414.x.
82. Boggi U, Amorese G, Marchetti P. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15(1): 102-11. doi: 10.1097/MOT.0b013e32833553de.
83. Schulz T, Flecken M, Schenker P. Pankreasorganentnahme durch externe Teams [Pancreas removal by external teams]. *Chirurg*. 2005; 76(6): 581-6; discussion 586-7. doi: 10.1007/s00104-004-0988-4. PMID: 15690215.
84. Baranski AG, Lam HD, Braat AE, Schaapherder AF. The dorsal pancreatic artery in pancreas procurement and transplantation: anatomical considerations and potential implications. *Clin Transplant*. 2016; 30(10): 1360-1364. doi: 10.1111/ctr.12814.
85. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Civeli L, Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. III. The inferior pancreaticoduodenal artery. An anatomical review and a radiological study. *Surg Radiol Anat*. 1996; 18(2): 67-74. doi: 10.1007/BF01795221.
86. Boggi U, Amorese G, Marchetti P, Mosca F. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations. *Clin Transplant*. 2011; 25(1): 4-12. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01381.x.
87. Lück R, Klempnauer J, Ehlerding G, Kühn K. Significance of portal venous drainage after whole-organ pancreas transplantation for endocrine graft function and prevention of diabetic nephropathy. *Transplantation*. 1990; 50(3): 394-8. doi: 10.1097/00007890-199009000-00008.

88. Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, et al. Portal venous versus systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results. *Am J Transplant.* 2012; 12(1): 226-32. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03756.x.
89. Shokouh-Amiri MH, Gaber AO, Gaber LW, et al. Pancreas transplantation with portal venous drainage and enteric exocrine diversion: a new technique. *Transplant Proc.* 1992; 24(3): 776-7.
90. Ziaja J, Wullstein C, Woeste G, Bechstein WO. High duodeno-jejunal anastomosis as a safe method of enteric drainage in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Ann Transplant.* 2002; 7(3): 46-9.
91. Walter M, Jazra M, Kykalos S, et al. 125 Cases of duodenoduodenostomy in pancreas transplantation: a single-centre experience of an alternative enteric drainage. *Transpl Int.* 2014; 27(8): 805-15. doi: 10.1111/tri.12337.
92. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011; 8(1): 6-16. doi: 10.1900/RDS.2011.8.6.
93. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 182 (4): 285–316.
94. Adrogué HE, Matas AJ, McGlennon RC, et al. Do inherited hypercoagulable states play a role in thrombotic events affecting kidney/pancreas transplant recipients? *Clin. Transplant.* 2007; 21 (1): 32–37.
95. Ciancio G, Julian JF, Fernandez L, et al. Successful surgical salvage of pancreas allografts after complete venous thrombosis. *Transplantation.* 2000; 70(1): 126–131.
96. Maraschio MA, Kayler LK, Merion RM, et al. Successful surgical salvage of partial pancreatic allograft thrombosis. *Transplant. Proc.* 2003; 35(4): 1491–1493.
97. Stockland AH, Willingham DL, Paz-Fumagalli R. Pancreas transplant venous thrombosis: Role of endovascular interventions for graft salvage. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009; 32(2): 279–283.
98. Miyagi S, Fujio A, Tokodai K, et al. Successful Case of Somatostatin Analog Stopping Gastrointestinal Bleeding, One of the Most Frequent Complications After Simultaneous Pancreas-kidney Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2016; 48(3): 985-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.10.072. PMID: 27234785.
99. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15(1): 112-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283355349.
100. Büsing M, Hopt UT, Quacken M. Morphological studies of graft pancreatitis following pancreas transplantation. *Br. J. Surg.* 1993; 80(9): 1170–1173.
101. Hesse UJ, Meester D, Troisi R, et al. The use of low dose octreotide prophylaxis in pancreatic transplants with enteric drainage. Results of a prospective randomized single center trial. *Clin Transplant.* 2005; 19(3): 299-303. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00208.x.
102. Nadalin S, Girotti P, Königsrainer A. Risk factors for and management of graft pancreatitis. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2013; 18(1): 89–96.
103. Marang-van de Mheen PJ, Hilling DE, Dirkes MC, et al. Surgical injuries of pancreatic allografts during procurement. *Clin. Transplant.* 2011; 25(5): 737–743.
104. Al-Adra D, McGilvray I, Goldaracena N, et al. Preserving the Pancreas Graft: Outcomes of Surgical Repair of Duodenal Leaks in Enterically Drained Pancreas Allografts. *Transplant Direct.* 2017; 3(7): e179. doi: 10.1097/TXD.0000000000000698.
105. Nath DS, Gruessner A, Kandaswamy R, et al. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients - clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant.* 2005; 19(2): 220-4. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00322.x.

106. Orsenigo E, Fiorina P, Dell'Antonio G, et al. Gastrointestinal bleeding from enterically drained transplanted pancreas. *Transpl Int*. 2005; 18(3): 296-302. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00023.x.
107. Pieroni E, Napoli N, Lombardo C, et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2018; 18(6): 1388-1396. doi: 10.1111/ajt.14613.
108. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al. K.B. OPTN/SRTR 2013 Annual data Report: pancreas. *Am J Transpl*. 2015; 15: 1–20.
109. Kandaswamy R., Stock PG., Gustafson SK. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Pancreas. *Am. J. Transplant*. 2017; 17: 117–173.
110. Caillard, S, et al. Advagraf ((R)), a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int*. 2016; 29: 860.
111. McCormack PL. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs*. 2014; 74: 2053.
112. Molnar AO, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h3163.
113. Amorese G, Lombardo C, Tudisco A, et al. Induction and immunosuppressive management of pancreas transplant recipients. *Curr Pharm Des*. 2020;26(28):3425-3439
114. Heilman RL, Mazur MJ, Reddy KS. Immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Drugs*. 2010; 70 (7): 793-804.
115. Jones-Hughes T, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2016; 20: 1.
116. Snanoudj R, et al. Immunological risks of minimization strategies. *Transpl Int*. 2015; 28: 901.
117. Budde K, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9: 981
118. van Gelder T, et al. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015; 28: 508.
119. Wagner M, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD007746.
120. Hirsch HH, et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl 7): 74.
121. Cooper M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012; 26: 233.
122. Staatz CE, et al. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*. 2014; 88: 1351.
123. Haller MC, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016: CD005632.
124. Diekmann F. Immunosuppressive minimization with mTOR inhibitors and belatacept. *Transpl Int*. 2015; 28: 921.
125. Ventura-Aguiar P, et al. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15: 303.
126. Berney Th, Andres A; Toso Ch, et al. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation, *Transplantation*. 2018; 102 (2S): S30-S31. doi: 10.1097/TP.0000000000001700.
127. Liu Y, et al. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2010; 42: 1667.
128. Sun ZJ, et al. Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Transplant Proc*. 2015; 47: 2439.

129. Webster AC, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD003897.
130. Bamoulid J, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant.* 2016.
131. Fernández-Burgos I, Montiel Casado MC, Pérez-Daga JA, et al. Induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation: thymoglobulin versus basiliximab. *Transplant Proc.* 2015; 47(1): 120-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.12.003.
132. Malvezzi P, et al. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol.* 2015; 4: 110.
133. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation of US and Non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev. Diabet. Stud.* 2016; 13(1): 35–58.
134. Gruessner A, Sutherland DE. Pancreas transplant results in the United Network for Organ Sharing (UNOS) United States of America (USA) Registry compared with non-USA data in the International Registry. *Clin. Transpl.* 1993; 47–68.
135. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin. Transplant.* 2005; 19(4): 433–455.
136. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9(9): 555–562.
137. Gruessner RWG, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: A procedure coming of age. *Diabetes Care.* 2013; 36(8): 2440–2447.
138. Gruessner RWG, Sutherland DER. *Transplantation of the Pancreas* Springer Science & Business Media. 2004.
139. Bazerbachi F, Selzner M, Boehnert MU, et al. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome. *Transplantation.* 2011; 92(9): 1039-43. doi: 10.1097/TP.0b013e3182313e4f.
140. Chow FY, Polkinghorne K, Saunder A, et al. Historical controlled trial of OKT3 versus basiliximab induction therapy in simultaneous pancreas-renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2003; 8(4): 212-6. doi: 10.1046/j.1440-1797.2003.00158.x.
141. Zhang R, Florman S, Devidoss S, et al. The long-term survival of simultaneous pancreas and kidney transplant with basiliximab induction therapy. *Clin Transplant.* 2007; 21(5): 583-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00692.x.
142. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
143. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2014; 98: 167-76.
144. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014; 384: 755-65.
145. Evans S, Michael R, Wells H, et al. Drug interaction in a renal transplant patient: cyclosporin-Neoral and orlistat. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2003; 41: 493-6.
146. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise Training in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;64:383-93.

147. Machnicki G, Pinsky B, Takemoto S, et al. Predictive ability of pretransplant comorbidities to predict long-term graft loss and death. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009; 9: 494-505.
148. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Day EJ, Neuberger JM. Alcohol and substance abuse in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013; 96: 1015-24.
149. Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger WL. Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85(2): 119–25.
150. Normand G, Brunner F, Badet L, et al. Pregnancy outcomes in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients: a national French survey study. *Transpl Int*. 2017; 30(9): 893-902. doi: 10.1111/tri.12983.
151. Fang YE, Nayyar R, Diplock H. An audit of pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients at a metropolitan hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019; 59(1): 102-104. doi: 10.1111/ajo.12815.
152. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, et al. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol*. 2003; 16(6): 792–806.
153. Bar J, Ben-Rafael Z, Pados A, et al. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol*. 2000; 53(6): 437–44.
154. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: along-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174(1 Pt 1): 241–5.
155. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000; 70(12): 1718–21.
156. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation*. 1997; 64(4): 559–65.
157. Sifontis NM, Coscia LA, Costantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to micophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82(12): 1698–702.
158. Davison JM, Milne JEC. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol*. 1997; 80(Suppl 1): 29–32.
159. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, et al. Pregnancy outcome postrenal transplantation. *Teratology*. 2002; 65(1): 5–9.
160. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, et al. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2013; 18: 455–462.
161. Fridell JA, Agarwal A, Powelson JA, Goggins WC, Milgrom M, Pescovitz MD, et al. Steroid withdrawal for pancreas after kidney transplantation in recipients on maintenance prednisone immunosuppression. *Transplantation*. 2006;82:389–92.
162. Boggi U, Vistoli F, Andres A at al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II - recommendations. *Am J Transplant*. 2021 Sep;21 Suppl 3(Suppl 3):17-59. doi: 10.1111/ajt.16750. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34245223; PMCID: PMC8518376.
163. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Nov;28(8):1163-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.09.001. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25271063.
164. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Feb;17(1):87-92. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834ee717. PMID: 22186095.
165. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Jan;27(1):31-37. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.001. PMID: 32146999.

166. Caretto A., Caldara R., Castiglioni M.T., Scavini M., Secchi A. Pregnancy after pancreas kidney transplantation // Journal of Nephrology (2020) 33:1009–1018 <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00860-8>.
167. Kim SJ, Smail N, Paraskevas S, et al. Kidney function before pancreas transplant alone predicts subsequent risk of end-stage renal disease. *Transplantation*. 2014;97(6):675-680
168. Pawlicki, J., et al. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2011. 43: 3013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
169. The burden of coronary heart disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation: coronary angiography as a diagnostic method for all? - a retrospective study Joana Marques, Luísa Pereira, Ana Messias, Nuno Fonseca, Patrícia Cotovio 1, Aníbal Ferreira 1 4, Fernando Nolasco 1 4 *J Bras Nefrol* 2022 Feb 28;S0101-28002022005019401. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0156.
170. Silva, H.T., et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2014. 97: 636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521771>
171. Singh RP, Stratta RJ. Advances in immunosuppression for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13:79–84.
172. Matias P, Araujo MR, Romao JE, Abensur H, Noronha IL. Conversion to sirolimus in kidney-pancreas and pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:3601–5.
173. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2009;22:61–8.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Арзуманов Сергей Викторович	руководитель группы трансплантации и заместительной почечной терапии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск), д.м.н.
Бельских Леонид Владиславович	заведующий хирургическим центром координации органного донорства и трансплантации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, врач-хирург (Московская область), к.м.н.
Гичкун Ольга Евгеньевна	ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н., доцент
Готье Сергей Владимирович	директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), академик РАН, главный специалист трансплантолог Минздрава России, председатель ОООТ «Российское трансплантологическое общество», д.м.н., профессор, академик РАН
Загайнов Владимир Евгеньевич	главный специалист по хирургии ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии ФОИС ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России, главный внештатный трансплантолог Минздрава Нижегородской области (г. Нижний Новгород), д.м.н., профессор
Зайнутдинов Зайнудин Мусаевич	главный врач клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва), д.м.н.
Курбангулов Ильдар Раисович	врач-хирург хирургического отделения № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Малахов Алексей Геннадьевич	врач-хирург хирургического отделения № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва)
Милосердов Игорь Александрович	заместитель директора по медицинской помощи, врач-хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.

- Минина
Марина Геннадьевна заместитель главного врача, руководитель Московским координационным центром органного донорства, ФГБУ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы (г. Москва), д.м.н., профессор РАН
- Можейко Наталья
Павловна заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), д.м.н.
- Монахов Артем
Рашидович заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
- Пиминова Татьяна
Анатольевна и.о. заведующего хирургическим отделением № 3, врач-хирург ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» (г. Кемерово), главный специалист трансплантолог Кемеровской области, к.м.н.
- Руммо Олег Олегович директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ (г. Минск, Республика Беларусь)
- Сайдулаев Джабраил
Азизович заведующий хирургическим отделением № 1, врач-хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
- Сибякина Анна
Анатольевна врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва)
- Стаханова Екатерина
Анатольевна заведующая отделом координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.б.н.
- Столяревич
Екатерина Сергеевна старший научный сотрудник Центра лечения критической сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных

органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова (г. Москва), д.м.н.

- Хомяков Сергей Михайлович заместитель директора – руководитель центра организационно-методического руководства учреждениями, осуществляющими деятельность, связанную с трансплантацией органов и (или) тканей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
- Шестакова Марина Владимировна заместитель директора Центра – директор Института Диабета ГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва), д.м.н., профессор, академик РАН
- Шмерко Наталья Петровна заведующая клинико-диагностической лабораторией и лабораторией иммунологического мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
- Щерба Алексей Евгеньевич заместитель директора по хирургической работе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Республика Беларусь), д.м.н., доцент

Конфликт интересов.

Рабочая группа заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-хирурги;
- врачи-детские хирурги;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-нефрологи;
- врачи-урологи;
- врачи-эндокринологи;
- врачи-детские эндокринологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-педиатры;
- врачи-патологоанатомы.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418).

Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 31.04.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Статья 47. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка).

«О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации» (проект федерального закона).

Постановления Правительства РФ «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека» от 20 сентября 2012 г. № 950.

Постановления Правительства РФ «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра "Сколково")» от 16 апреля 2012 г. № 291 (редакция от 28.11.2020).

Постановления Правительства РФ «О порядке финансового обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях

трансплантации (пересадки), за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета» от 23 января 2016 г. № 33.

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)» от 31 октября 2012 г. № 567н (с изменениями и дополнениями от 12 декабря 2018 г.)

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология» от 15 ноября 2012 г. № 919н.

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15 ноября 2012 г. № 928н с изменениями и дополнениями от 22 февраля, 13 июня 2019 г., 21 февраля 2020 г.

«О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» от 25 декабря 2014 г. № 908н (вступил в силу с 1 января 2016 г.).

«Об утверждении Инструкции по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий» от 4 марта 2003 г. № 73.

«Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека» от 4 июня 2015 г. № 307н/4

«Об утверждении перечня объектов трансплантации» от 4 июня 2015 г. № 306н/3. С изменениями и дополнениями от: 1 октября 2018 г., 27 октября 2020.

«О медицинском заключении о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека» от 25 мая 2007 г. № 358.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи» от 29 декабря 2012 г. № 1629н.

"Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "нефрология"» от 18 января 2012г. 17н (с изменениями и дополнениями от 31 октября 2018 г., 21 февраля 2020 г.).

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "эндокринология"» с изменениями и дополнениями от 21 февраля 2020 г.

«Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» от 13.10.2017 N 804н.

«О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (вступает в силу с 1 января 2020 года) от 27 августа 2019 г. № 585н.

«Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» от 14 января 2019 г. № 4н.

«О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494.

Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>).

Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов (WHA 63.22).

Стамбульская декларация о трансплантационном туризме и торговле органами, 2008 г.

Таблица 1. Протокол начальной иммуносупрессивной терапии с такролимусом** и индукцией базиликсимабом** или иммуноглобулин антитимоцитарный **

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб**	За 2 часа до операции, затем через 4 дня после операции	Внутривенно в течение 20-30 минут, при массе тела менее 35 кг – 10 мг, при массе тела более 35 кг - 20 мг
Иммуноглобулин антитимоцитарный**	В день операции, далее в течение 2-9 дней после операции	1-1,5мг/кг/сут внутривенно в течение не менее 4 часов
Метилпреднизолон**	Интраоперационно, непосредственно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг
	1-й день после операции	Внутривенно, 5мг/кг
	2-й день после операции	Внутривенно, 2,5 мг/кг
	3-й день после операции	Внутривенно, 2,5 мг/кг
Метилпреднизолон ** (преднизолон)**	3-10-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	11-17-й день	Внутрь 12 (15) мг
	18-25-й день	Внутрь 8 (10) мг
	С 25 суток – поддерживающая суточная доза	Внутрь 4 (5) мг, возможна отмена
Такролимус**	1-й день	Внутрь, 0,2 мг/кг в сутки (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (см. таблицу 2)
Микофенолата мофетил** (микофеноловая кислота**)	1-14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

Таблица 2. Целевые концентрации иммунодепрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии и срока после трансплантации поджелудочной железы (и почки) [113]

СХЕМА ТЕРАПИИ	ПРЕПАРАТ	С	КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРЕПАРАТА, НГ/МЛ				
			1 ме с	2-3 ме с	3-6 ме с	6- 12 ме с	>1 2 ме с
ТАКРОЛИМУС** + МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ**/МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА** + ПРЕДНИЗОЛОН**/МЕТИЛПРЕДНИЗОЛ ОН**	Такролимус	С 0	8- 15	8- 12	8- 10	7-8	5-8
ТАКРОЛИМУС** + МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ**/МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА**	Такролимус	С 0	10- 15	10- 12	9- 10	8-9	7-8

Приложение Б. Алгоритмы действия врача

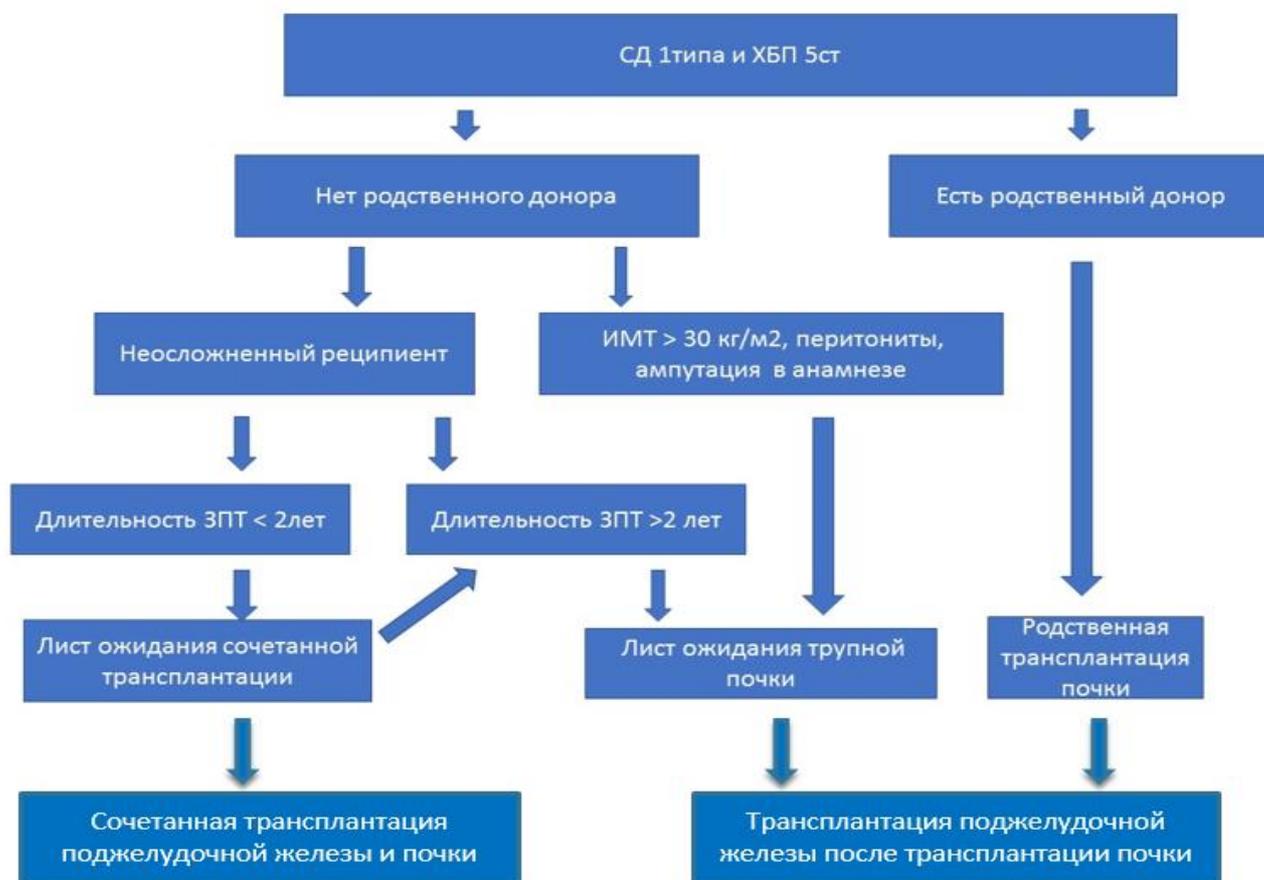


Рисунок 1 – Алгоритм лечения пациента с сахарным диабетом трансплантации при сахарном диабете I типа и ХБП методом трансплантации поджелудочной железы

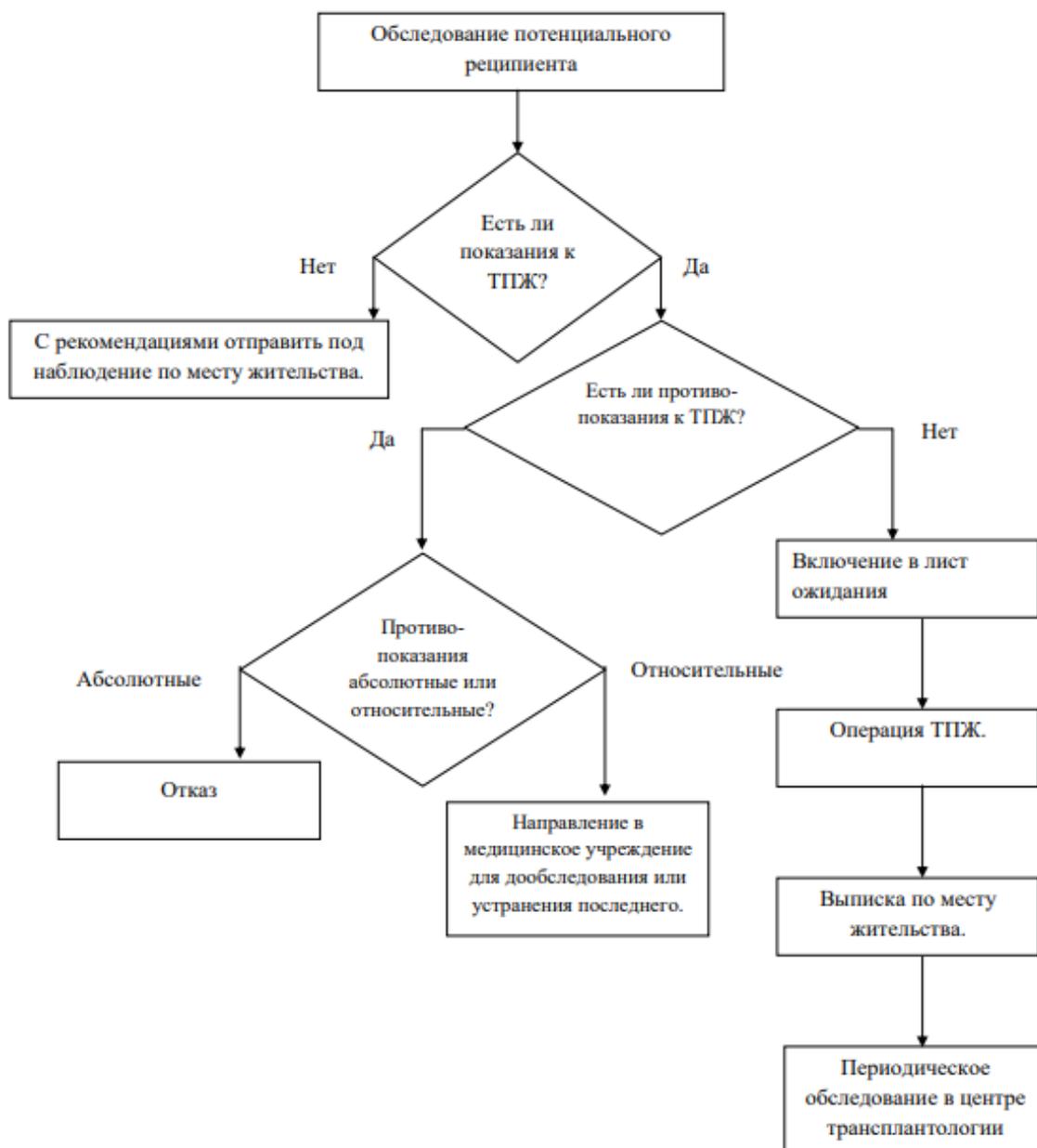


Рисунок 2 – Алгоритм ведения потенциального реципиента поджелудочной железы

Приложение В. Информация для пациента

Сахарный диабет, ввиду своей распространенности и неизбежности осложнений, до сих пор является одной из важнейших проблем, стоящих перед современной медициной. На сегодняшний день трансплантация поджелудочной железы является признанным радикальным методом лечения осложненного сахарного диабета I типа, угрожающего развитием тяжелых осложнений. Сахарный диабет принято называть «образом жизни», подчеркивая, что при высоком самоконтроле и компенсации углеводного обмена с помощью инсулинотерапии у больных диабетом максимально снижается риск поздних диабетических осложнений и сохраняется высокое качество жизни, позволяющее пациентам оставаться социально активными. Но иначе обстоит дело с пациентами, у которых уже развилась хроническая почечная недостаточность. В случае развития необратимой стадии диабетической нефропатии прогноз значительно ухудшается. В настоящее время существует несколько вариантов заместительной терапии для больных диабетом с терминальной ХБП. Это, в первую очередь, заместительная почечная терапия диализом или трансплантация почки в сочетании с инсулинотерапией, либо комбинированная трансплантация почки и поджелудочной железы, позволяющая в дальнейшем обходиться без инсулинотерапии. Трансплантация островков Лангерганса может использоваться у пациентов во время трансплантации почки или на фоне диализной терапии, однако она не приводит к состоянию инсулинонезависимости; в настоящее время эффективность данного метода продолжает обсуждаться. Согласно современным представлениям, выделяют следующие основные группы показаний к трансплантации поджелудочной железы. Во-первых, при наличии у пациентов с диабетической нефропатией показаний к трансплантации почки целесообразно выставлять показание к одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки, так как последний вариант операции обеспечивает больше отдаленных преимуществ, а риск оперативного вмешательства и осложнений пожизненной иммуносупрессивной терапии существенно не отличается от изолированной пересадки почки. Кроме того, прогрессирование осложнений диабета у больных с пересаженной почкой по поводу диабетической нефропатии является показанием к трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки.

**Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в
клинических рекомендациях**

Информация отсутствует.