

## СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

*Хубутия М.Ш., Пинчук А.В., Дмитриев И.В., Лазарева К.Е., Балкаров А.Г., Сторожев Р.В., Шмарина Н.В.*

Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Российская Федерация

**Цель:** оценка частоты ранних послеоперационных осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. **Материалы и методы.** В статье приведен анализ частоты ранних послеоперационных осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, описаны наиболее рациональные методы диагностики, консервативной и оперативной коррекции развившихся осложнений. **Результаты.** Хирургические осложнения наблюдались у 15,6% пациентов, иммунологические – у 12,5%, инфекционные – у 12,5%, осложнения иммуносупрессивной терапии – у 6,25%. 1-летняя выживаемость пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы составила 91,4%; выживаемость трансплантата поджелудочной железы – 85,7%; почечного трансплантата – 88,6%. **Заключение.** Частота ранних послеоперационных осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы до сих пор остается достаточно высокой, несмотря на значительное улучшение результатов, обусловленное совершенствованием хирургической техники, появлением более эффективных антибактериальных и иммуносупрессивных препаратов. Наши данные соответствуют данным мировой статистики.

*Ключевые слова:* сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, ранние послеоперационные осложнения, выживаемость пациентов, выживаемость трансплантата.

## SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION: EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

*Khubutia M.Sh., Pinchuk A.V., Dmitriev I.V., Lazareva K.E., Balkarov A.G., Storozhev R.V., Shmarina N.V.*

Department of kidney and pancreas transplantation, State-financed health institution N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care, Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

**Aim:** evaluation of the incidence of early postoperative complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Materials and methods.** The analysis of early postoperative complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation is presented in the paper, the most rational diagnostic algorithms, non-surgical and surgical complications' treatment; the outcomes of the SPKT are reported. **Results.** 15,6% of patients experienced surgical complications, 12,5% – immunological complications, 12,5% – infectious complications, 6,25% – complications of the immunosuppressive therapy. 1-year patient survival after SPKT was 91,4%; pancreas graft survival – 85,7%; kidney graft survival – 88,6%. **Conclusion.** The incidence of early postoperative complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation remains significant in spite of progressive improvement of simultaneous pancreas-kidney transplantation due to surgical technique improvement, introduction of new antibacterial and immunosuppressive agents. Data, we recovered, fully correspond to the data obtained from the global medical community.

*Key words:* simultaneous pancreas-kidney transplantation, early postoperative complications.

### ВВЕДЕНИЕ

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТП и ПЖ) является методом выбора в лечении пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, осложненным терминальной

хронической почечной недостаточностью в исходе диабетической нефропатии. Несмотря на совершенствование хирургической техники и более эффективных антибактериальных и иммуносупрессивных препаратов, трансплантация поджелу-

дочной железы сопровождается самым высоким уровнем послеоперационных осложнений по сравнению с трансплантацией других солидных органов [1]. Иммунологические осложнения по-прежнему остаются основной причиной потери трансплантата поджелудочной железы у пациентов, перенесших технически-успешную трансплантацию [2]. При использовании современных иммуносупрессивных протоколов годичный уровень утрат трансплантата вследствие иммунологических осложнений составляет 2% [3]. Несмотря на большой пул потенциальных реципиентов, широкое использование трансплантации поджелудочной железы в клинике затруднено по причине высокого риска потери трансплантата вследствие хирургических осложнений. Трансплантация поджелудочной железы может характеризоваться уникальным набором хирургических осложнений, обусловленных экзокринной секрецией и низким микроциркуляторным кровотоком органа [4]. Группа пациентов, которым с целью устранения хирургических осложнений проводились повторные открытые операции, характеризуется более высокой частотой утраты трансплантата и большим количеством летальных исходов [5]. Таким образом, хирургические осложнения с высоким риском повторных релапаротомий отчасти являются лимитирующим фактором повсеместного распространения этой технологии в клинической практике [6]. Инфекционные осложнения остаются одними из самых распространенных после трансплантации поджелудочной железы, значительно снижающими показатели выживаемости как трансплантатов, так и реципиентов [4]. Используемый в последнее время в большинстве центров энтеральный способ отведения экзокринного секрета также характеризуется высоким риском инфекционных осложнений [7]. Немалую долю в общей массе составляют и осложнения иммуносупрессивной терапии, внося свой вклад в снижение выживаемости

пациентов и трансплантатов. По данным мировой литературы, только на 101-й день после трансплантации риск смертности становится сопоставим с риском в группе пациентов, все еще находящихся в листе ожидания. Это наблюдение отражает факт значительного влияния послеоперационных осложнений, как на раннюю выживаемость пациентов, так и на отдаленные результаты [6].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с января 2008-го по август 2013 г. 32 пациентам, страдающим сахарным диабетом I типа, осложненным терминальной хронической почечной недостаточностью, была проведена СТП и ПЖ. Это молодые люди, средний возраст которых составил  $35,5 \pm 6,35$  года. Среди них было 15 женщин (46,9%) и 17 мужчин (53,1%). У всех пациентов был длительный анамнез заболевания ( $24,1 \pm 7,3$  года). Все пациенты находились на инвалидности и страдали множественными вторичными диабетическими осложнениями – тяжелой ретинопатией, микро- и макроангиопатиями, многие после ампутации нижних конечностей. Данная категория пациентов обоснованно считается наиболее тяжелой среди всех диализных пациентов. 15 пациентам (46,9%) была выполнена трансплантация поджелудочной железы с интраабдоминальной локализацией и формированием дуодено-еюноанастомоза, 17 (53,1%) – забрюшинная трансплантация ПЖ с формированием междуоденального анастомоза. В качестве основной иммуносупрессивной терапии использовалась комбинация такролимуса и препаратов микофеноловой кислоты. Всем без исключения пациентам проводилась индукционная иммуносупрессивная терапия базиликсимабом по стандартной методике.

Выполнен анализ частоты ранних послеоперационных осложнений: иммунологических, хирур-

---

*Хубутия Могели Шалвович* – член-корр. РАМН, профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ Москвы», Москва, Российская Федерация. *Пинчук Алексей Валериевич* – к. м. н., заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы того же института. *Дмитриев Илья Викторович* – и. о. заведующего клиническим отделением трансплантации почки и поджелудочной железы того же института. *Лазарева Ксения Евгеньевна* – к. м. н., врач-эндокринолог того же отделения. *Балкаров Аслан Галиевич* – к. м. н., врач-хирург того же отделения. *Сторожев Роман Васильевич* – заведующий операционным блоком (для трансплантации органов) того же института. *Шмарина Нонна Валерьевна* – к. м. н., старший научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы того же института.

**Для корреспонденции:** Дмитриев Илья Викторович. Адрес: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская площадь, дом 3. Тел.: 8 (495) 625-05-49 (раб.), 8-926-414-70-73 (моб.). E-mail: ildmi@mail.ru.

*Khubutia Mogely Shalvovich* – professor, director of State-financed health institution N.V. Sklifosovky Scientific Research Institute of Emergency Care, Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation. *Pinchuk Aleksey Valerievich* – assistant professor, head of the department of pancreas and kidney transplantation at the same Institute. *Dmitriev Ilya Viktorovich* – head of the clinical department of pancreas and kidney transplantation at the same Institute. *Lazareva Kseniya Evgenievna* – endocrinologist at the same department. *Balkarov Aslan Galievitch* – surgeon at the same department. *Storozhev Roman Vasilievich* – head of the surgery block (for organ transplantation) at the same Institute. *Shmarina Nonna Valerievna* – senior research fellow of the department of pancreas and kidney transplantation at the same Institute.

**For correspondence:** Dmitriev Ilya Viktorovich. Address: 129090, 3, Bol. Sukharevskaya Sq., Moscow, Russia. Tel.: 8 (495) 625-05-49, 8-926-414-70-73. E-mail: ildmi@mail.ru.

гических и инфекционных, а также осложнений иммуносупрессивной терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Иммунологические осложнения

У 4 пациентов (12,5%) отмечено развитие гормоно-резистентного отторжения. В 2 случаях отмечен положительный эффект от проведенной комбинированной противокризисной терапии (поликлональные антиtimoцитарные антитела (АТГАМ) и сеансы плазмафереза). У одной паци-

ентки отмечено полное восстановление функции обоих трансплантатов, у другой – на фоне острого криза отторжения отмечена дисфункция ГПЖ, потребовавшая временного (в течение 20 дней) возобновления инсулинотерапии. В одном случае отмечен гистологически подтвержденный ишемический инфаркт почки вследствие острого сосудистого отторжения, потребовавший проведения ретрансплантации. В одном случае отмечено отсутствие эффекта от проведенной противокризисной терапии. С целью спасения жизни пациента на 10-е сутки проведена трансплантатэктомия обоих органов (рис. 1).

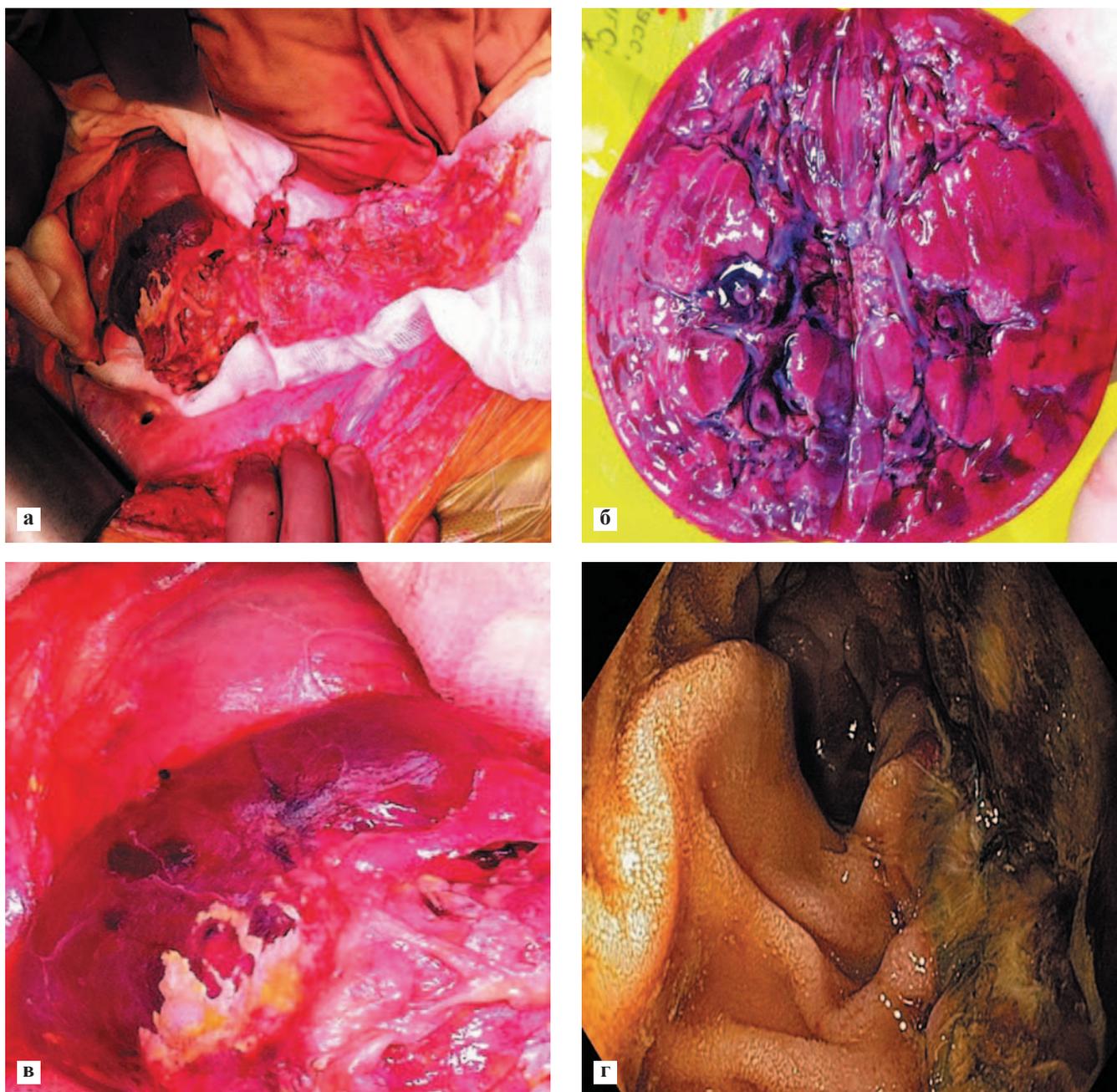


Рис. 1. а – внешний вид трансплантата поджелудочной железы; б – поперечный разрез нефротрансплантата; в – внешний вид междуоденального анастомоза (жизнеспособная ДПК реципиента и нежизнеспособная – донорская); г – эндоскопическая картина междуоденального анастомоза (жизнеспособная слизистая ДПК реципиента и некротизированная донорская)

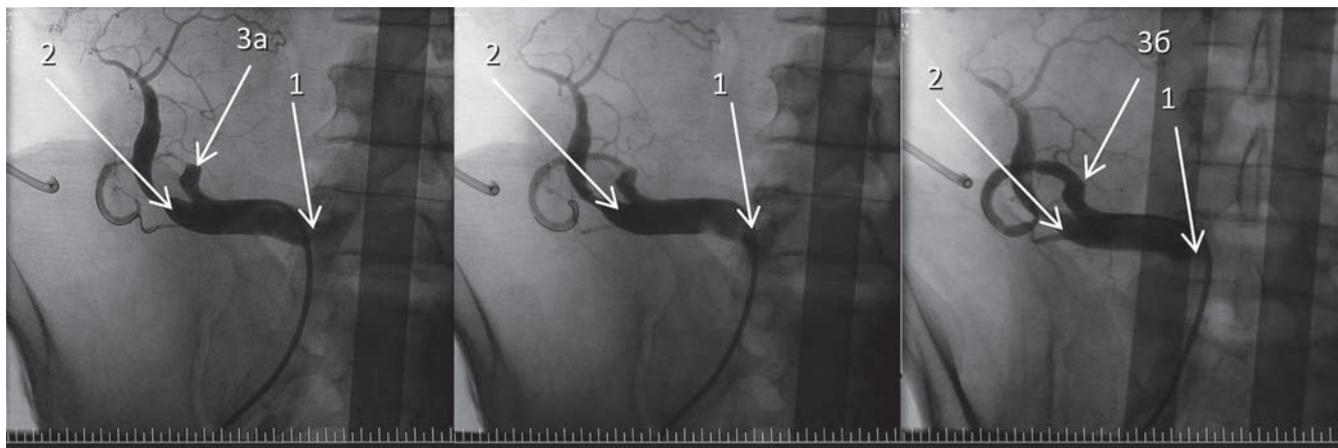


Рис. 2. 1 – основной артериальный анастомоз (ОАА); 2 – лиенальный анастомоз (ЛА); 3а – тотальный стеноз верхнебрюшечного анастомоза (ВБА); 3б – восстановление кровотока по ВБА

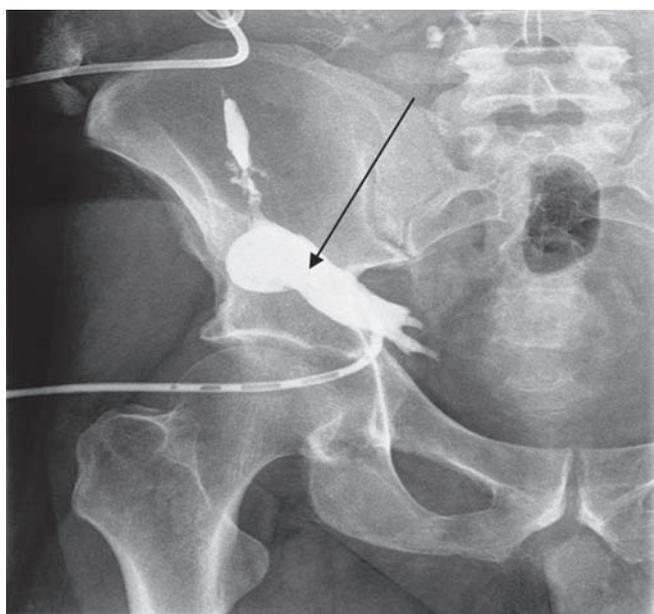


Рис. 3. Скопление контраста при проведении фистулографии парапанкреатической фистулы

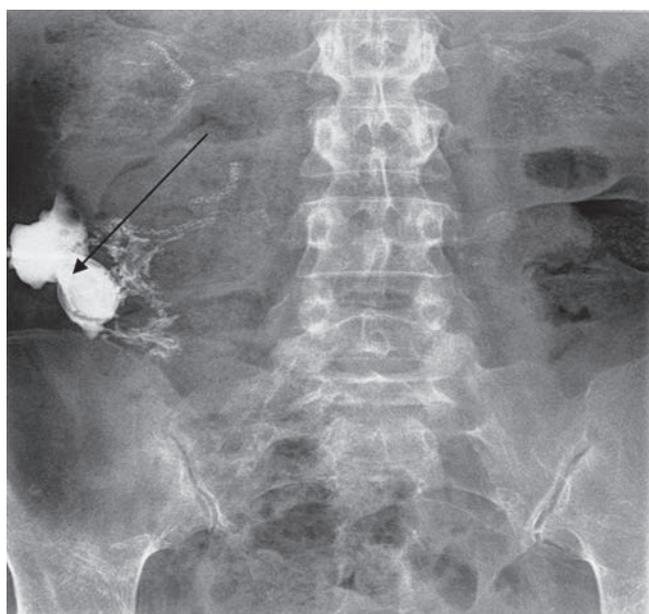


Рис. 4. Попадание контраста в донорскую двенадцатиперстную кишку при проведении фистулографии

### Хирургические осложнения

У 5 пациентов (15,6%) отмечены те или иные хирургические осложнения ( $n = 7$ ). Среди сосудистых осложнений отмечен стеноз мезентериального анастомоза, потребовавший проведения экстренного эндоваскулярного вмешательства ( $n = 1$ ; 3,13%) (рис. 2), с положительным эффектом.

Из несосудистых осложнений следует отметить крупноочаговый панкреонекроз с отхождением секвестров по дренажу ( $n = 2$ , 6,25%). В 1 случае (3,13%) отмечено формирование парапанкреатической фистулы, потребовавшее длительного дренажно-санационного лечения (рис. 3). У 1 пациентки (3,13%) отмечена частичная несостоятельность междоуденального анастомоза, также потребовавшая длительного дренажно-санационного лечения (рис. 4).

В 1 случае (3,13%) отмечено аррозивное внутрибрюшное кровотечение из области сосудистых анастомозов. По жизненным показаниям было выполнено удаление трансплантата поджелудочной железы. У 1 пациента (3,13%) наблюдалось внутрикишечное кровотечение из зоны межкишечного анастомоза. В результате проведенной комплексной гемостатической терапии кровотечение было купировано.

### Инфекционные осложнения

У 4 пациентов (12,5%) наблюдались различные инфекционные осложнения. В 1 случае (3,13%) отмечено грибковое инфицирование парапанкреатического выпота с абсцедированием парапанкреатической клетчатки и нагноением лапаротомной

раны. У 1 пациента диагностирован катетерный сепсис, в 1 случае на фоне частичной несостоятельности междуоденального анастомоза отмечено развитие хирургического сепсиса.

### Осложнения иммуносупрессивной терапии

У 2 пациентов (6,25%) отмечена выраженная нейротоксичность такролимуса с угнетением ЦНС и дыхания. Осложнение было успешно купировано путем снижения концентрации ингибиторов кальциневрина до целевых значений. У 5 пациентов (15,6%) осложнением проводимой противокризовой терапии поликлональными антитимоцитарными антителами явилась выраженная лейкопения, которая у 3 пациентов (9,4%) осложнилась развитием пневмонии, в 1 случае (3,13%) – развитием сепсиса. Позднее кровотечение из острой стероидной язвы в области межкишечного анастомоза, как осложнение проводимой иммуносупрессивной терапии, наблюдалась у 1 пациентки (3,13%). В 2 случаях (6,25%) эти осложнения стали причиной летального исхода.

При расчете выживаемости органов случаи утраты трансплантатов включали в себя и летальные исходы. Однако необходимо отметить, что все пациенты погибли с функционирующими ТПЖ. Кроме летальных исходов, отмечено еще 2 случая утраты ТПЖ:

- по причине аррозивного кровотечения из области сосудистых анастомозов на фоне инфицирования парапанкреатического выпота (пациентка выписана с функционирующим почечным трансплантатом);
- по причине резистентного к противокризовой терапии поликлональными антитимоцитарными антителами отторжения (удалены оба трансплантата).

1 случай развития первично не функционирующего почечного трансплантата необходимо относить к недостаткам донорского этапа, а не к дефектам выполненного оперативного вмешательства, осложнениям послеоперационного периода или неадекватности проводимой терапии.

### Отдаленные результаты

1-летняя выживаемость пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, по нашим наблюдениям, составила 91,4%; выживаемость трансплантата поджелудочной железы – 85,7%; почечного трансплантата – 88,6%. Средний срок стационарного лечения составил 45 к/д [33–66%]. На момент выписки все пациенты чувствовали себя удовлетворительно, уровень гликемии натощак составлял  $5,4 \pm 1,8$  ммоль/л, постпрандиальной –  $6,5 \pm 2,1$  ммоль/л, С-пептида –  $5 \pm$

$3,5$  нг/мл, инсулина –  $10,6 \pm 8,2$  мкМЕ/мл, HbA<sub>1c</sub> –  $5,3 \pm 0,8\%$  без введения инсулина, что соответствует удовлетворительной компенсации углеводного обмена. Уровень общей амилазы составил  $135,3 \pm 67,1$  Ед/л, панкреатической –  $110,6 \pm 62,6$  Ед/л, липазы –  $102,9 \pm 64,4$  Ед/л. Функция почечных трансплантатов была удовлетворительной – средний уровень креатинина на момент выписки  $108,4 \pm 43,8$  мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации –  $71,4 \pm 31$  мл/мин.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Частота хирургических, иммунологических и инфекционных осложнений в нашей практике соответствует данным мировой литературы. Причинами летальных случаев были исключительно осложнения иммуносупрессивной терапии ( $n = 2$ ). Ни в одном случае хирургические осложнения не являлись причиной смерти.

Все хирургические осложнения были успешно устранены открытыми хирургическими ( $n = 4$ ), дренажно-санационными ( $n = 2$ ) и экстренными эндоваскулярными оперативными вмешательствами ( $n = 1$ ).

Проведение открытых оперативных вмешательств с целью устранения хирургических осложнений потребовалось исключительно в группе с интраабдоминальной локализацией трансплантата поджелудочной железы.

Достойны пристального внимания и детальной оценки осложнения иммуносупрессивной терапии. Очевидна исключительная важность индивидуального подбора системной иммуносупрессии, необходимость четкого и своевременного мониторинга концентрации иммуносупрессивных препаратов, комплексная оценка и раннее выявление реакций отторжения, взвешенный подход к противокризовой терапии и устранению ее осложнений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на частоту послеоперационных осложнений, результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы соответствуют данным мировой литературы. Практически все посттрансплантационные осложнения со стороны иммуносупрессивной терапии и хирургии поддаются коррекции и лечению, исключением является сопутствующее тяжелое соматическое состояние пациента. Успешная трансплантация поджелудочной железы позволяет нормализовать углеводный обмен, избавляя пациента от необходимости экзогенного введения инсулина, постоянного контроля уровня гликемии, а также развития осложнений сахарного диабета. Удовлетворительная функция

почечного трансплантата позволяет избавить пациента от необходимости проведения диализных методов заместительной почечной терапии, таким образом улучшая качество жизни пациента и его социальную реабилитацию. Для улучшения результатов оперативного лечения, снижения частоты утрат пересаженных органов, улучшения выживаемости пациентов необходим детальный анализ частоты и тяжести послеоперационных осложнений с целью совершенствования как хирургической техники оперативного вмешательства, так и тактики послеоперационного ведения больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Humar A., Kandaswamy R., Granger D., Gruessner R.W., Gruessner A.C., Sutherland D.E. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg.* 2000; 231 (2): 269–275.
2. Gruessner R.W.G., Sutherland D.E.R. (eds). *Transplantation of the pancreas.* New York: Springer, 2004: 39–69, 111–267.
3. Corry R.J., Shapiro R. (eds.). *Pancreatic Transplantation.* New York: Informa Healthcare, 2007: 131–134.
4. Hakim N.S., Stratta R.J., Gray D., Friend P., Coleman A. (eds). *Pancreas, islet, and stem cell transplantation for diabetes.* 2<sup>nd</sup> ed. *Oxford university press.* 2010: 179–189.
5. Martins L., Henriques A.C., Dias L., Almeida M., Pedroso S., Freitas C. et al. Pancreas-kidney transplantation: complications and readmissions in 9-years of follow-up. *Transplant Proc.* 2010; 42 (2): 552–554. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.01.043.
6. Grochowicki T., Galazka Z., Frunze S., Nazarewski S., Jakimowicz T., Paczek L. et al. Influence of simultaneous pancreas and preemptive kidney transplantation on severity of postoperative complications. *Transplant Proc.* 2011; 43 (8): 3102–3104. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.029.
7. Steurer W., Malaise J., Mark W., Koenigsrainer A., Margreiter R. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 Suppl 2: ii54–62.

Статья поступила в редакцию 20.03.2014 г.