

СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРВАЯ ОПЕРАЦИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ

Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н., Арзуманов С.В., Погребниченко И.В., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Муратова Н.Ш., Гамгия Н.В., Хизроев Х.М., Фокин С.В., Пчельников В.В.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы является рациональной лечебной тактикой и в перспективе может стать стандартом лечения у пациентов с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, так как известно, что сахарный диабет 1-го типа ухудшает отдаленные результаты изолированной трансплантации печени и является дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений. Тем не менее, несмотря на постепенное расширение показаний к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы и успехи, достигнутые в области трансплантологии, данная операция остается редким явлением в мировой практике. В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова в мае 2010 г. впервые в России была выполнена операция сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы от трупного донора 17-летнему реципиенту с основным заболеванием – цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита – и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа.

В данной статье рассмотрены показания к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, различные методики операции и особенности посттрансплантационной терапии, а также описан клинический случай первой в отечественной практике сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы.

Ключевые слова: трансплантация печени, поджелудочной железы.

COMBINED LIVER-PANCREAS TRANSPLANTATION: THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Poptsov V.N., Arzumanov S.V., Pogrebniuchenko I.V., Ammosov A.A., Lurie Y.E., Muratova N.S., Gamgiya N.V., Hizroev H.M., Fokin S.V., Pchelnykov V.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Combined liver-pancreas transplantation is considered to be a reasonable treatment of patients with end-stage liver disease and concomitant insulin-dependent diabetes mellitus, so it may become a standard treatment of this category of patients. As known, diabetes mellitus negatively affects the long-term results of isolated liver transplantation and increases a risk of posttransplant complications. Notwithstanding the widening range of indications for simultaneous liver-pancreas transplantation and advances of transplantology, this operation continues to be a rare event in world medical practice. In May 2010 in Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs there was performed a first in Russia simultaneous liver-pancreas transplantation to 17-years old recipient, suffering with liver cirrhosis (as a result of autoimmune hepatitis) and concomitant insulin-dependent diabetes mellitus.

In this article we give an overview of indications for simultaneous liver-pancreas transplantation, different operative techniques, immunological aspects and immunosuppression regimes, as well as we describe the first in Russian experience of such transplantation.

Key words: liver transplantation, pancreas transplantation.

Статья поступила в редакцию 12.10.10 г.

Контакты: Лурье Ю.Э., врач-эндокринолог отделения абдоминальной хирургии и трансплантологии.

Тел. +7-903-584-72-48, e-mail: yulialurie@yahoo.com

Нарушение углеводного обмена часто встречается у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени [1, 2], но обычно является обратимым, что позволяет наблюдать его нормализацию после трансплантации печени, с поправкой на диабетогенное действие иммуносупрессивных препаратов [1, 3–6]. В то же время при сочетании заболеваний печени с сахарным диабетом 1-го типа трансплантация печени не приводит к нормализации углеводного обмена, так как сохраняется абсолютная недостаточность инсулина. Более того, сахарный диабет 1-го типа ухудшает отдаленные результаты трансплантации печени [5], является дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений [7, 8]. Сравнительное исследование, включавшее 1629 диабетиков, которым была выполнена трансплантация печени в связи с основным заболеванием печени, и 17 974 реципиентов печени, не страдающих сахарным диабетом, продемонстрировало, что 5-летнее выживание пациентов после трансплантации печени на 40% ниже в группе с сахарным диабетом [8]. Течение самого диабета, как правило, приобретает более тяжелый характер в посттрансплантационном периоде: на фоне иммуносупрессивной терапии (ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды) контроль гликемии становится более сложным [5], отмечается более быстрое прогрессирование хронических диабетических осложнений [3, 4], особенно диабетической нефропатии, учитывая присоединение нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина [3–5]. В то же время существуют данные, доказывающие обратное развитие нефропатии (начальных стадий) после трансплантации поджелудочной железы [25]. Более того, описаны случаи развития неалкогольного стеатогепатита (жирового гепатоза) в трансплантате печени у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [21–24]. Учитывая вышеуказанные факторы, одномоментная пересадка печени и поджелудочной железы при сочетании заболеваний печени и сахарного диабета 1-го типа выглядит рациональной лечебной тактикой. Тем не менее случаев подобной комбинированной трансплантации описано немного.

Исторически сложилось, что первым показанием к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы служили злокачественные опухоли верхнего этажа брюшной полости, которые не могли быть удалены иным способом, кроме как с помощью экзентерации целого органоконструкта (печень, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, селезенка, часть желудка), что требовало выполнения трансплантации печени и панкреатодуоденального комплекса, а иногда и части тонкого кишечника, единым блоком «en bloc». Первый случай успешной сочетанной трансплантации пече-

ни и поджелудочной железы у пациента с онкозаболеванием описан в 1989 г. Thomas E. Starzl. Выживание данной категории пациентов было низким в основном из-за рецидива опухоли, за исключением нейроэндокринных новообразований [9, 10, 16], а также из-за технических сложностей и большого объема оперативного вмешательства, что приводило к значительному увеличению частоты летальных ранних послеоперационных осложнений (кровотечения, инфекции). Поэтому данная хирургическая методика не приобрела широкого распространения в практике лечения онкологических пациентов. Интересным представляется описание случая сочетания гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза со случайно обнаруженным внутрисекреторным образованием поджелудочной железы, которое, несмотря на доброкачественный характер, с учетом последующей иммуносупрессии и вероятности малигнизации было расценено как показание к более агрессивному лечению, а именно панкреатэктомии с последующей трансплантацией ПЖ одновременно с трансплантацией печени [41].

В то же время прогноз после сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы у пациентов с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа более благоприятный. Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы у данной категории больных представляется более разумной и в перспективе может стать стандартом лечения.

В научных публикациях в качестве показаний к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы можно встретить сочетания сахарного диабета 1-го типа со следующими заболеваниями печени: первичный склерозирующий холангит [17–20], острый токсический гепатит с развитием фульминантной печеночной недостаточности, цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В с гепатоцеллюлярной карциномой [40], кистозный фиброз с синдромом портальной гипертензии [15, 39].

Тем не менее, несмотря на постепенное расширение показаний к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, данная операция остается редким явлением в мировой практике. Согласно базе данных UNOS (United Network for Organ Sharing), во всех трансплантационных центрах США за более чем 20-летний период (с 1998 г. по настоящее время) выполнено всего 80 сочетанных трансплантаций печени и поджелудочной железы: 12 – детям и 68 – взрослым.

Также описано два случая трансплантации поджелудочной железы после трансплантации печени (pancreas-after-liver transplantation) пациентам, у которых сахарный диабет был в дотрансплантационном периоде, но течение его ухудшилось после опе-

рации [43], и описан случай одномоментной комбинированной трансплантации печени, панкреатодуоденального комплекса и почки пациенту с циррозом печени, инсулинозависимым панкреатогенным диабетом и терминальной хронической почечной недостаточностью [44].

По мере накопления мирового опыта мультиорганных трансплантаций различные методики выполнения сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы стали внедряться в практику с целью улучшения ранних и отдаленных результатов выживания пациентов и трансплантатов. Принципиально из них различаются две. Первая подразумевает стандартную ортотопическую трансплантацию печени с последующей гетеротопической трансплантацией поджелудочной железы в правую подвздошную область, с формированием анастомозов с подвздошными сосудами реципиента [11]. Дренирование экзокринного секрета поджелудочной железы может осуществляться в подвздошную кишку или в мочевого пузырь, с дополнительным преимуществом возможности диагностики отторжения трансплантата поджелудочной железы по уровню амилазурии [26]. Главным преимуществом «раздельной» трансплантации печени и поджелудочной железы считается то, что в данном случае трансплантат печени защищен от возможных осложнений со стороны трансплантата поджелудочной железы (панкреатит, тромбоз, инфекция).

Вторая методика, изначально предложенная Т.Е. Starzl, представляет собой ортотопическую трансплантацию печени и панкреатодуоденального комплекса «en bloc», забранных с сохранением общего участка артериальных сосудов, включающих чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию (рис. 1) [9, 11]. После гепатэктомии выполняется трансплантация гепато-панкреато-дуоденального комплекса, печень помещается в ортотопическую позицию. Формируются верхние и нижние кавакавальные анастомозы, затем анастомоз между портальной веней трансплантата и портальной веней реципиента конец-в-бок. Донорская площадка аорты, включающая в себя чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию, анастомозируется конец-в-конец с донорской аортой, которая предварительно имплантируется в инфраренальную аорту реципиента. Последним этапом выполняется впередиободочный дуоденоюноанастомоз по типу бок-в-бок для осуществления желчеотведения и дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы. Преимуществом такой хирургической техники, по мнению некоторых авторов, является быстрота и легкость ее выполнения, так как она включает в себя меньшее количество сосудистых анастомозов и только один дуоденоюноанастомоз, без необходимости билиарной реконструкции [42].

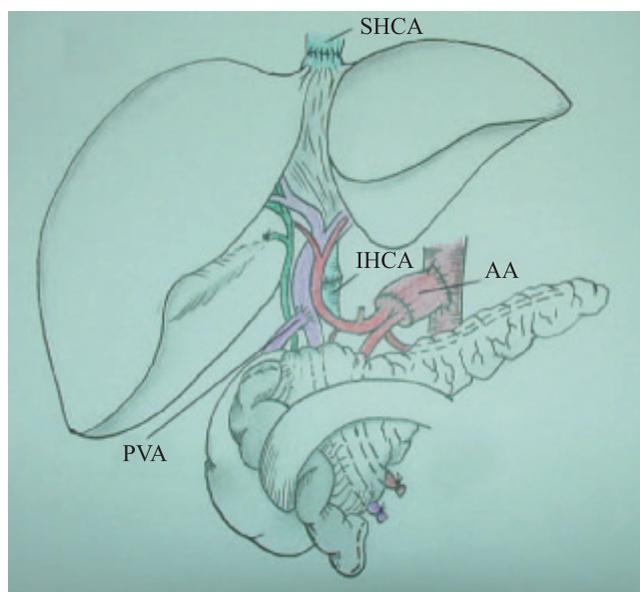


Рис. 1. Методика ортотопической трансплантации печени и панкреатодуоденального комплекса «en bloc»

Иммунологические аспекты сочетанной трансплантации печени и поджелудочной включают в себя следующее.

1. Трансплантат поджелудочной железы более иммуногенен, чем трансплантат печени [29].
2. Иммунопротективный эффект трансплантата печени в отношении пересаженной поджелудочной железы снижает риск ее отторжения [30–36].
3. Любая мультиорганная трансплантация сопровождается переносом большого количества иммунокомпетентных лимфоидных клеток, что увеличивает риск развития болезни «трансплантат против хозяина» [37, 38].

Что касается иммуносупрессивной терапии после сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, то в научной литературе описано использование как стандартных 4-компонентных схем – индукция, ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, кортикостероиды [44], – так и модифицированных: без кортикостероидов [12, 43] или с низкими дозами кортикостероидов и их быстрой отменой [39].

Описание клинического случая

В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова в мае 2010 г. впервые в отечественной практике была выполнена операция сочетанной трансплантации печени и поджелудочной от трупного донора 17-летнему реципиенту с основным заболеванием – цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита – и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, выявленным через 2 года после установления диагноза цирроз печени, отличавшегося крайне лабильным течением с резкими колебаниями гликемии в течение суток, частыми гипогликемиями и ранними начальными проявлениями хронических ди-

абетических осложнений. В частности, к моменту операции отмечалась диабетическая нефропатия 3-й ст. Невозможность достижения стойкой компенсации углеводного обмена, обусловленная нарушением метаболической функции печени на фоне цирроза, стала дополнительным показанием к выполнению сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы.

Выбранная методика операции включала следующие этапы: гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация печени, гетеротопическая трансплантация панкреатодуоденального комплекса в правую подвздошную область интраперитонеально с формированием сосудистых анастомозов с наружными подвздошными сосудами реципиента и наложением дуоденоцистоанастомоза для обеспечения дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы в мочевой пузырь (рис. 2). Интраоперационно технических сложностей не отмечалось. Патологоанатомическое исследование макропрепарата собственной печени подтвердило диагноз цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита.

Течение раннего послеоперационного периода было гладким. Отмена экзогенного инсулина была выполнена интраоперационно, за 1 час до реперфу-

зии трансплантата поджелудочной железы. Функция обоих трансплантатов, как печени, так и поджелудочной железы, оценивалась как удовлетворительная. Нарушений углеводного обмена, требующих возобновления инсулинотерапии, не наблюдалось. Концентрация С-пептида и инсулина в крови 3,5–5,9 нг/мл и 17,5–32 ед/л соответственно, т. е. в раннем послеоперационном периоде наблюдалась умеренная гиперинсулиемия, характерная для трансплантации поджелудочной железы с системным венозным оттоком. При этом эпизодов гипергликемии не наблюдалось. Дополнительный контроль отторжения трансплантата поджелудочной железы осуществлялся с помощью измерения амилазурии. Начальная иммуносупрессия включала в себя индукцию базиликсимабом (интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки), такролимус с целевой концентрацией в крови 10–12 нг/мл, микофеноловую кислоту и низкие дозы кортикостероидов, с быстрым их снижением и полной отменой на 10-е послеоперационные сутки. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия была монокомпонентной – препаратом такролимуса. Микофеноловая кислота была отменена через месяц после операции в связи с гастроэнтерологическими расстройствами. Концентрация такролимуса поддерживалась в пределах 8–10 нг/мл. Тщательно контролируя концентрацию такролимуса в крови и не допуская ее низких или, наоборот, высоких значений, нам удалось избежать как иммунологических (острого отторжения) так и неиммунологических осложнений (инфекционных, метаболических), нефро- и панкреатотоксичности такролимуса. В целом осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Функция обоих трансплантатов хорошая. К моменту написания работы срок наблюдения составил 120 суток.

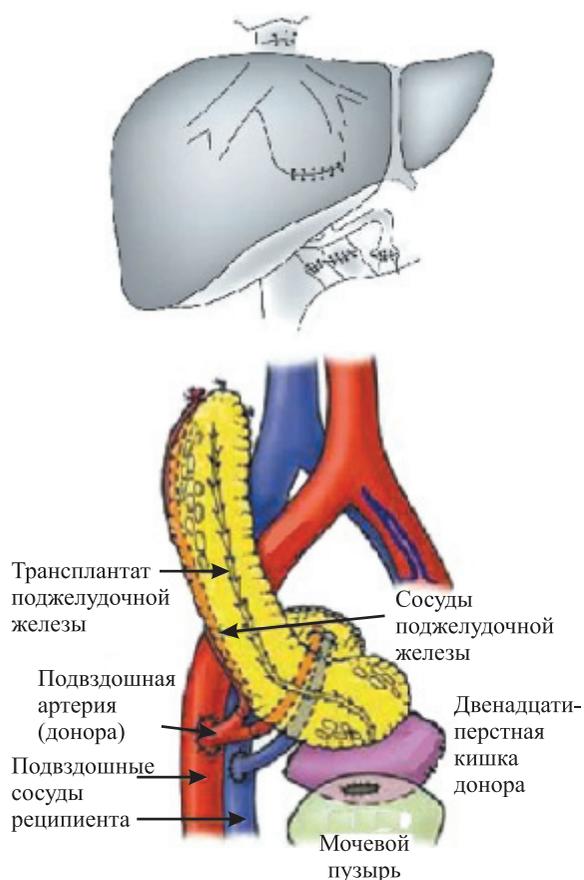


Рис. 2. Ортотопическая трансплантация печени и гетеротопическая трансплантация панкреатодуоденального комплекса с формированием дуоденоцистоанастомоза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы у больных с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, тяжелого течения является оптимальной тактикой лечения. Выбранная нами методика операции позволила уменьшить риск фатальных хирургических осложнений. Описанный клинический случай продемонстрировал иммунопротективный эффект трансплантата печени в отношении трансплантата поджелудочной железы, что позволило вести пациента на монокомпонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии такролимусом. Низкие начальные дозы кортикостероидов, их быстрая отмена и монокомпонентная поддерживающая иммуносупрессия такролимусом с тщательным контролем его концентрации в кро-

ви в пределах 8–10 нг/мл позволили добиться быстрой и полной нормализации углеводного обмена. Снижение рисков хирургических и неиммунологических осложнений за счет выбранной тактики лечения в сочетании с иммунопротективным действием трансплантата печени позволило получить хорошие результаты на ранних сроках после трансплантации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shetty A., Wilson S., Kuo P. et al. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance // *Transplantation*. 2000. Vol. 69. P. 2451–2454.
2. Konrad T., Steinmüller T., Vicini P. et al. Regulation of glucose tolerance in patients after liver transplantation. Impact of cyclosporine versus tacrolimus therapy // *Transplantation*. 2000. Vol. 69. P. 2072–2078.
3. Miles A.M., Sumrani N., Horowitz R. et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 380–384.
4. Boudreaux J.P., McHugh L., Canafax D.M. et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients // *Transplantation*. 1987. Vol. 44. P. 376–381.
5. Haydon G., Neuberger J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus // *Liver Transpl.* 2001. Vol. 7. P. 234–237.
6. Trail K.C., McCashland T.M., Larsen J.L. et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation // *Liver Transpl. Surg.* 1996. Vol. 2. P. 276–283.
7. Shields P.L., Tang H., Neuberger J.M., Gunson B.K., McMaster P., Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. P. 530–535.
8. Yoo H.Y., Thuluvath P.J. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation // *Transplantation*. 2002. Vol. 74. P. 1007–1012.
9. Alessiani M., Tzakis A., Todo S., Demetris A.J., Fung J.J., Starzl T.E. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation // *J. Am. Coll Surg.* 1995. Vol. 180. P. 1–9.
10. Starzl T.E., Todo S., Tzakis A. et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies // *Ann Surg.* 1989. Vol. 210. P. 374–386.
11. Trotter J.F., Bak T.E., Wachs M.E., Everson G.T., Kam I. Combined liver-pancreas transplantation in a patient with primary sclerosing cholangitis and insulin-dependent diabetes mellitus // *Transplantation*. 2000. Vol. 70. P. 1469–1471.
12. Calne R.Y., Rolles K., White D.J. et al. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers // *Lancet*. 1979. Vol. 2. P. 1033–1036.
13. Mayes J.T., Boyle J.T., Schulak J.A. Simultaneous orthotopic liver and heterotopic pancreas transplantation // *Transplantation*. 1991. Vol. 52. P. 146–147.
14. Trail K.C., Stratta R.J., Larsen J.L. et al. Orthotopic hepatic transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Am. Coll Surg.* 1994. Vol. 178. P. 337–342.
15. Stern R.C., Mayes J.T., Weber F.L.Jr., Blades E.W., Schulak J.A. Restoration of exocrine pancreatic function following pancreas-liver-kidney transplantation in a cystic fibrosis patient // *Clin. Transplant.* 1994. Vol. 8. P. 1–4.
16. Abu-Elmagd K., Bond G., Reyes J., Fung J. Intestinal transplantation: A coming of age // *Adv. Surg.* 2002. Vol. 36. P. 65–101.
17. Thompson H.H., Pitt H.A., Tompkins R.K., Longmire W.P.Jr. Primary sclerosing cholangitis: A heterogeneous disease // *Ann Surg.* 1982. Vol. 196. P. 127–136.
18. Alberti-Flor J.J., Jeffers L., Schiff E.R. Primary sclerosing cholangitis occurring in a patient with systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1984. Vol. 79. P. 889–891.
19. Gluch J., Glaser J. Primar sklerosierende cholangitis, colitis ulcerosa und diabetes mellitus Typ 1 // *Z Gastroenterol.* 1999. Vol. 37. P. 735–738.
20. Kay M., Wyllie R., Michener W., Caulfield M., Steffen R. Associated ulcerative colitis, sclerosing cholangitis and insulin-dependent diabetes mellitus // *Cleve Clin. J. Med.* 1993. Vol. 60 P. 473–478.
21. James O., Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1634–1636.
22. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going? // *Gut*. 2002. Vol. 50. P. 585–588.
23. Garcia R.F., Morales E., Garcia C.E., Saksena S., Hubscher S.G., Elias E. Recurrent and de novo-alcoholic steatohepatitis following orthotopic liver transplantation // *Arq. Gastroenterol.* 2001. Vol. 38. P. 247–253.
24. Molloy R.M., Komorowski R., Varma R.R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation // *Liver Transpl. Surg.* 1997. Vol. 3. P. 177–178.
25. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E., Goetz F.C., Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation // *N Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 115–117.
26. Sollinger H.W., Odorico J.S., Knechtle S.J., D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Pirsch J.D. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants // *Ann Surg.* 1998. Vol. 228. P. 284–296.
27. Gaber A.O., Shokouh-Amiri H., Hathaway D.K. et al. Pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage eliminates hyperinsulinemia and reduces post-operative complications // *Transplant. Proc.* 1993. Vol. 35. P. 1176–1178.
28. Calne R.Y., Brons J.G.M. Paratopic pancreas transplantation / Groth CG, ed. // *Pancreatic Transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1988. P. 169.
29. Humar A., Khwaja K., Ramcharan T. et al. Chronic rejection: The next major challenge for pancreas transplant recipients // *Transplantation*. 2003. Vol. 76. P. 918–923.
30. Calne R.Y., Sells R.A., Pena J.R. et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts // *Nature*. 1969. Vol. 223. P. 472–476.

31. Johnston T.D., Ranjan D. Transplantation of the liver combined with other organs // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45. P. 1387–1390.
32. Benedetti E., Pirenne J., Troppmann C. et al. Combined liver and kidney transplantation // *Transpl. Int.* 1996. Vol. 9. P. 486–491.
33. Wang C., Sun J., Wang L., Li L., Horvat M., Sheil R. Combined liver and pancreas transplantation induces pancreas allograft tolerance // *Transplant Proc.* 1997. Vol. 29. P. 1145–1146.
34. Wang C., Sun J., Li L., Wang L., Dolan P., Sheil A.G. Conversion of pancreas allograft rejection to acceptance by liver transplantation // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 188–192.
35. Abu-Elmagd K., Reyes J., Bond G. et al. Clinical intestinal transplantation: A decade of experience at a single center // *Ann Surg.* 2001. Vol. 234. P. 404–416.
36. Abu-Elmagd K., Reyes J., Todo S. et al. Clinical intestinal transplantation: New perspectives and immunological considerations // *J. Am. Coll Surg.* 1998. Vol. 186. P. 512–525.
37. Pirenne J., Benedetti E., Dunn D.L. Graft-versus-host responses. Clinical and biological relevance after transplantation of solid lymphoid organs // *Transplant Rev.* 1996. Vol. 10. P. 46–68.
38. Pirenne J., Nakhleh R., Dunn D.L. Graft-versus-host disease after multiorgan transplantation in the rat // *J. Surg. Res.* 1991. Vol. 50. P. 622–628.
39. Fridell J.A., Vianna R., Kwo P.Y. et al. Simultaneous liver and pancreas transplantation in patients with cystic fibrosis // *Transplant Proc.* 2005 Oct. Vol. 37 (8). P. 3567–3569.
40. Xu J., Yu L.X., Deng W.F. et al. Simultaneous liver-pancreas-duodenum transplantation: one case report and review of the literature // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2006 Feb 1. Vol. 44 (3). P. 157–160.
41. Fridell J.A., Vianna R., Mangus R.S. et al. Addition of a total pancreatectomy and pancreas transplantation in a liver transplant recipient with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas // *Clin. Transplant.* 2008 Sep–Oct. Vol. 22 (5). P. 681–684.
42. Jacques Pirenne, Koen Deloose, Willy Coosemans et al. Combined ‘En Bloc’ Liver and Pancreas Transplantation in Patients with Liver Disease and Type 1 Diabetes Mellitus // *Am. J. Transplantation.* 2004. Vol. 4. P. 1921–1927
43. Suárez F., Otero A., Quintela J. et al. Steroid-free immunosuppression for pancreas-after-liver transplantation // *Transplant Proc.* 2005 Nov. Vol. 37 (9). P. 3975–3976.
44. Wang H., Dou K.F., Yang X.J. A case report of simultaneous liver, pancreas-duodenum, and kidney transplantation in a patient with post-hepatic cirrhosis combined with uremia and insulin-dependent diabetes related to chronic pancreatitis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006 Sep 12. Vol. 86 (34). P. 2421–2424.