

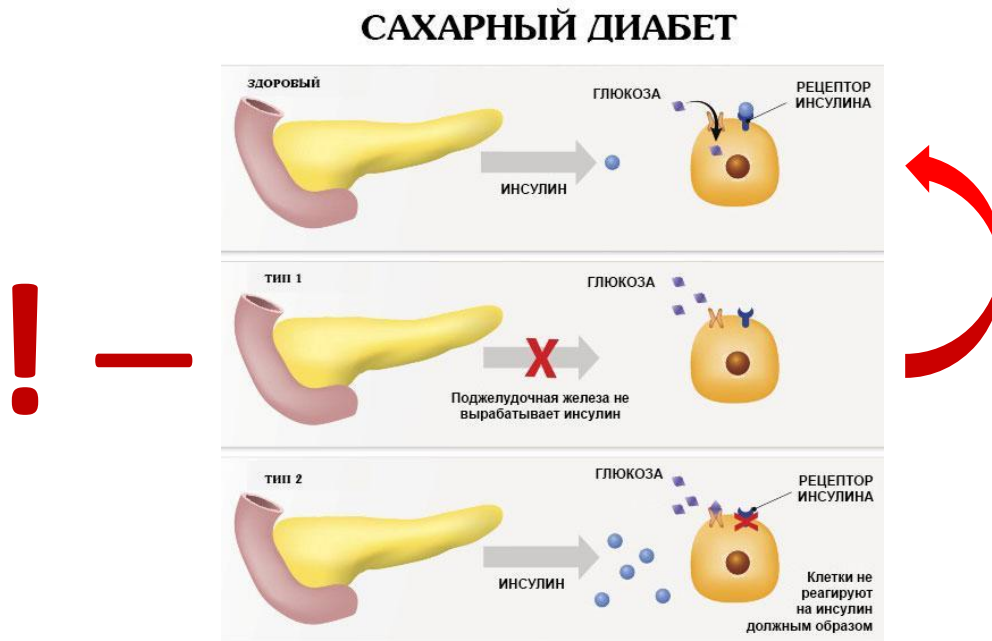
Современные достижения в трансплантации поджелудочной железы

Клабуков Илья

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Зачем?

Трансплантация поджелудочной железы проводится с целью восстановить нормальную гликемию и предотвратить развитие осложнений сахарного диабета, посредством секреции инсулина донорским органом.



Показания и противопоказания

Показания

- Декомпенсированный инсулин-зависимый диабет 1 типа (СД1);
- СД1 с периферической нейропатией в сочетании с ишемическими нарушениями
- СД1, осложнённый диабетическим гломерулосклерозом;
- СД1, осложнённый предпролиферативной ретинопатией;
- Лабильный сахарный диабет.

Абсолютные противопоказания

- Сопутствующие сахарному диабету осложнения, не подлежащие коррекции.

Относительные противопоказания

- Аортоподвздошная болезнь (болезнь Лериша)

Варианты

- *Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки* - показана при диабетической нефропатии, хронической болезни почек.



- *Изолированная трансплантация поджелудочной железы* (показана больным СД1 без тяжёлой нефропатии;
- *Трансплантация поджелудочной железы после трансплантации почки* (оправдана с точки зрения протекции трансплантата).

Факты

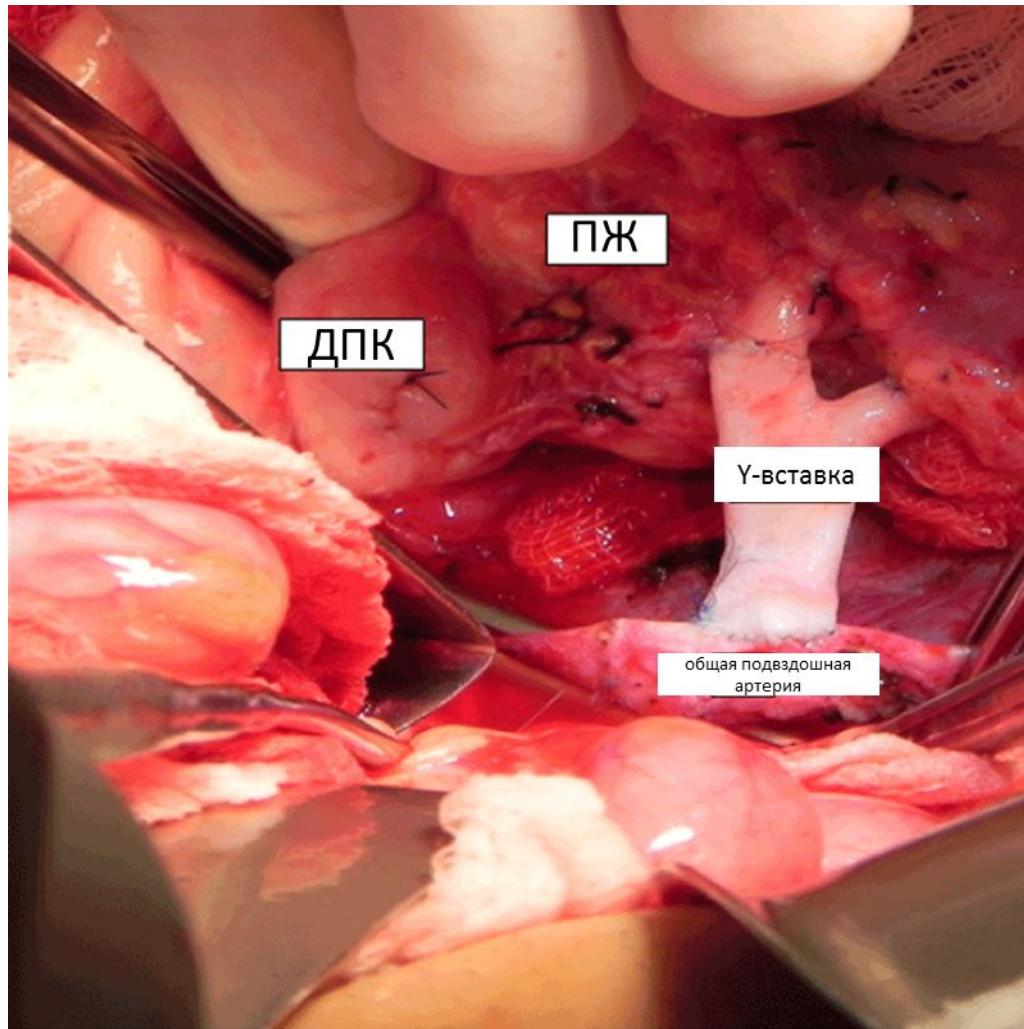
- Первая трансплантация выполнена в 1966 году (Университет Миннесоты).
- Ежегодно в мире выполняется более 1200 операций, из них:
 - 10% - только поджелудочная железа (ПЖ)
 - 15% - после успешной трансплантации почки
 - 75% - симультанная трансплантация ПЖ и почки
- Большинство трансплантаций выполняются от посмертных доноров, хотя есть сообщения о трансплантации фрагмента ПЖ от живых родственных доноров.

Преинмплантационная подготовка трансплантата

Вместе с ПЖ у донора всегда изымается:

- полностью поджелудочная железа вместе с сегментом двенадцатиперстной кишки.
- участок подвздошных артерий (для сосудистой реконструкции артерий ПЖ)

Артериальная реконструкция



Использование Y-образной вставки донорской подвздошной артерии для объединения верхнебрыжеечной и селезёночной артерий трансплантата.

Венозный отток: системный vs. порталный

Венозный отток



Системный дренаж

>90%

- Вызывает периферическую гиперинсулинемию и порталную гипоинсулинемию.
- Периферическая гиперинсулинемия связана с развитием атеросклероза, инсулинорезистентности и нарушениями липидного обмена, клинические побочные эффекты были минимальными.

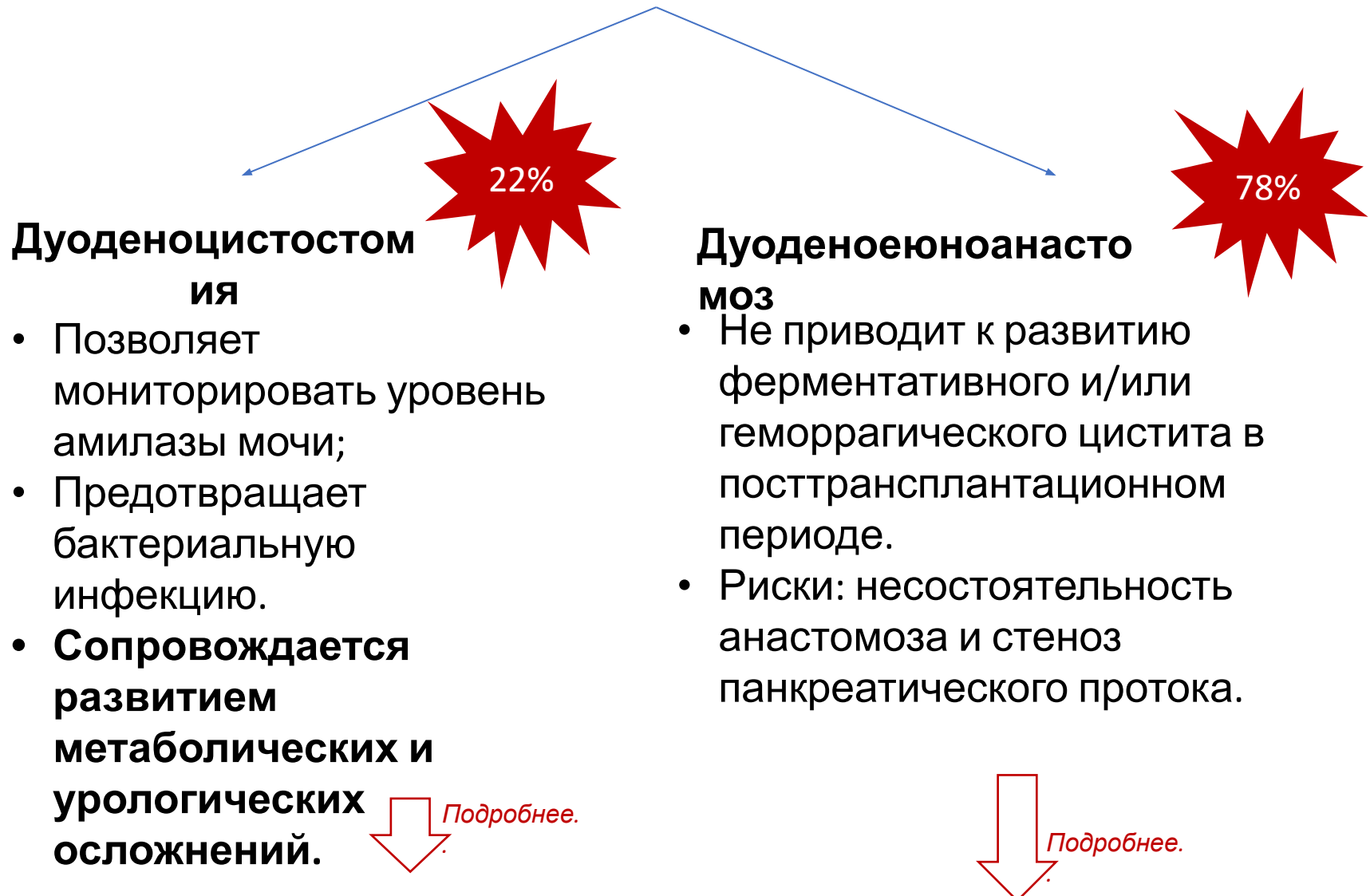
Портальный дренаж

<10%

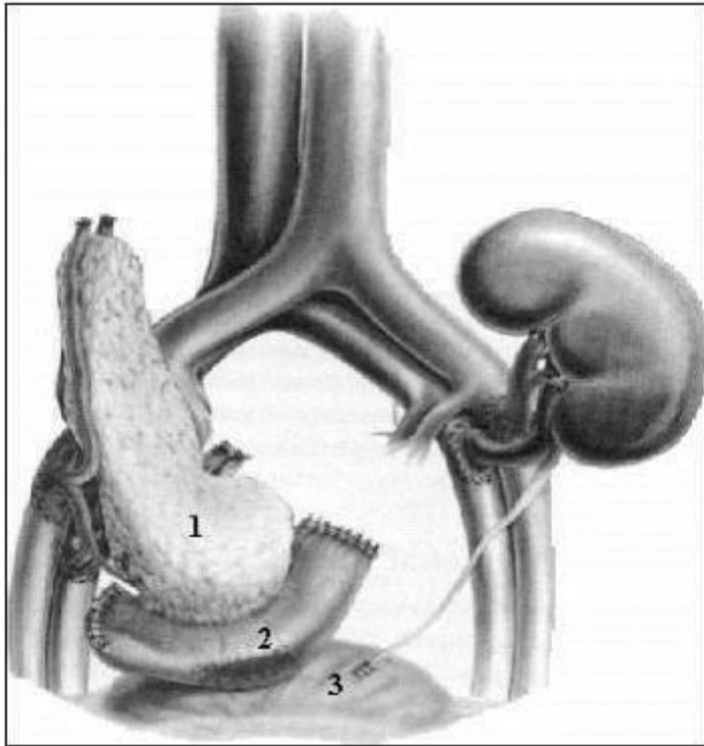
- Впервые описан R. Calne в 1984 г.
- Нивелирует гиперинсулинемию путём утилизации избытка инсулина печенью;
- Первоначально ассоциировался с высоким риском

тромбоза.
Petersen, R. W., & Gruessner, A. C. (2013).
The current state of pancreas
transplantation. *Nature Reviews
Endocrinology*, 9(9), 555-562.

Восстановление экзокринного оттока



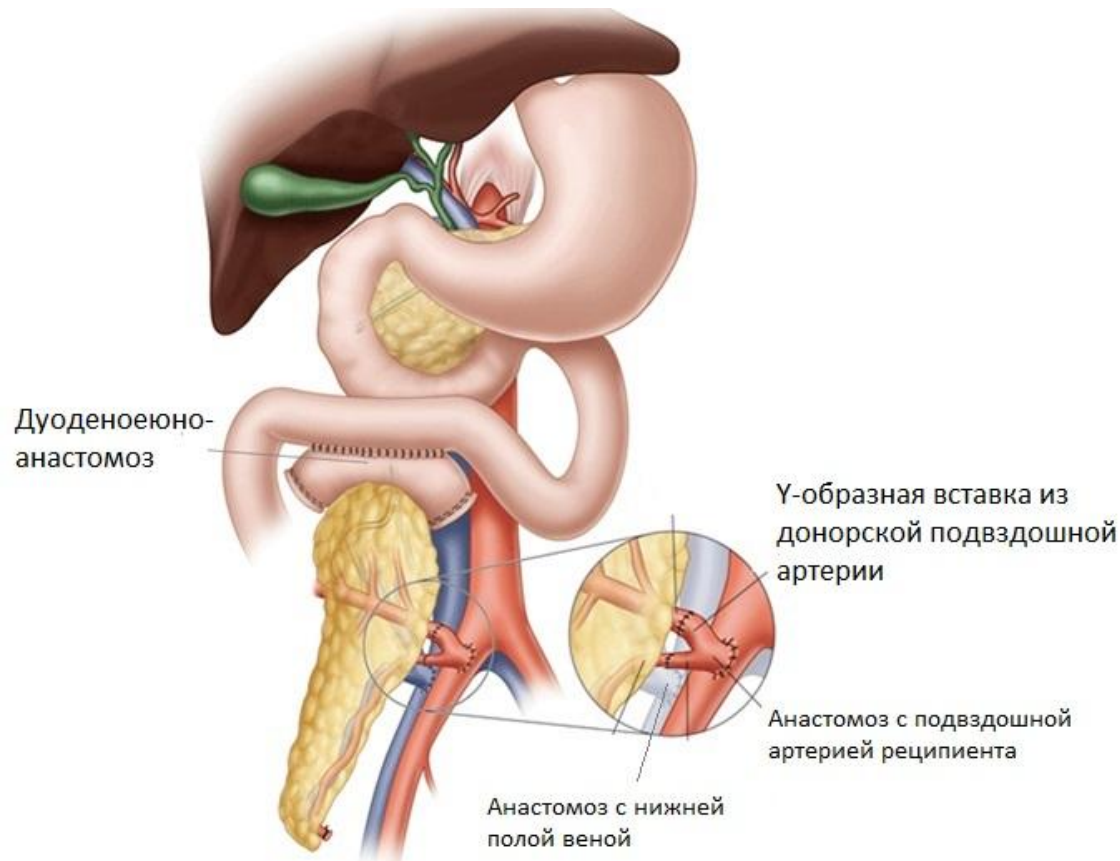
Дуоденоцистостомия



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

- Анастомоз осуществляется путём наложения шва между вертикальной частью двенадцатиперстной кишки трансплантата поджелудочной железы и мочевым пузырём по типу бок-в-бок.
- Возможно также использование аппаратного механического шва. В таком случае в просвет мочевого пузыря аппарат вводится через дистальную культю двенадцатиперстной кишки, которая впоследствии герметизируется аппаратным швом.

Дуоденоеюноанастомоз



Артерии трансплантата анастомозируются с подвздошной артерией реципиента, вена анастомозируются с подвздошной или полой веной, сегмент двенадцатиперстной кишки анастомозируются с тонкой кишкой по типу бок-в-бок.

Техника трансплантации



Operateure:

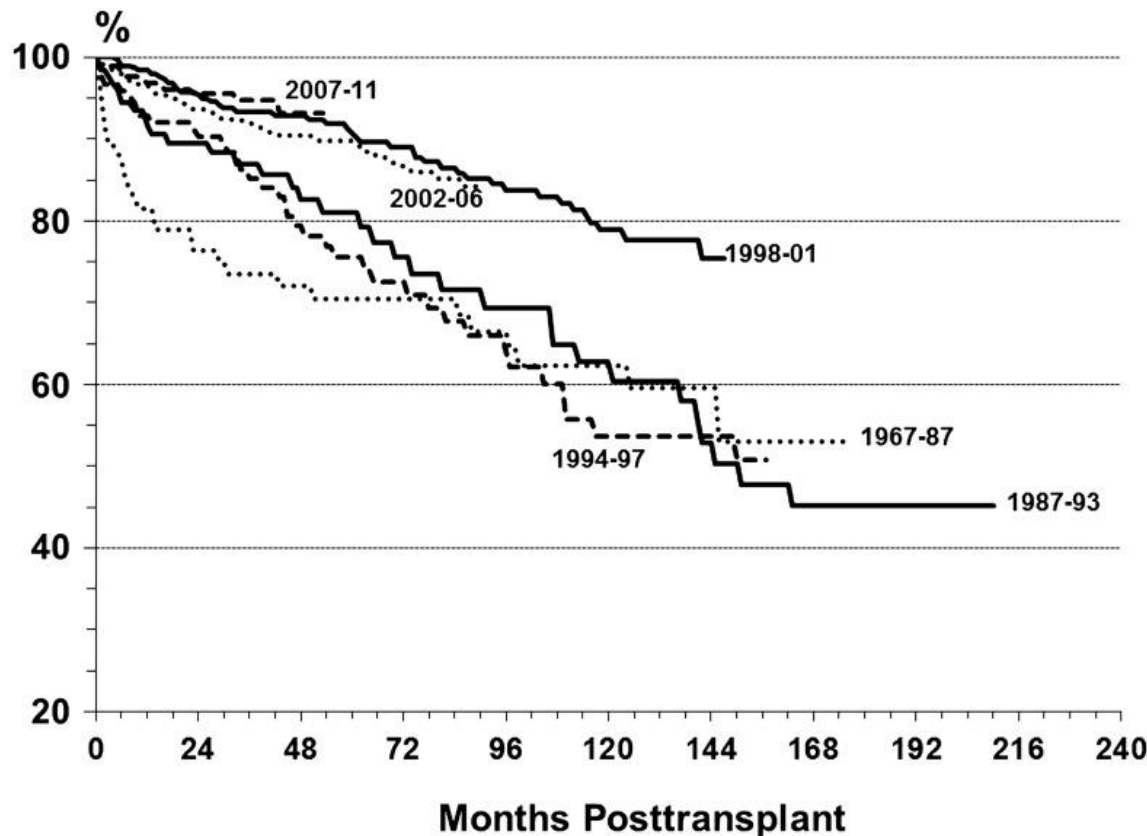
Dr. med. Stephan Kersting

Dr. med. Stefan Ludwig

Послеоперационное ведение

- Стандартные протоколы иммуносупрессии.
- Контроль гликемии:
 - С-пептид
 - Стандартный мониторинг глюкометром
 - Контроль Hb_{A1c}
 - Использование систем непрерывного мониторинга (особенно на начальном этапе)
 - Инсулинотерапия

Результаты

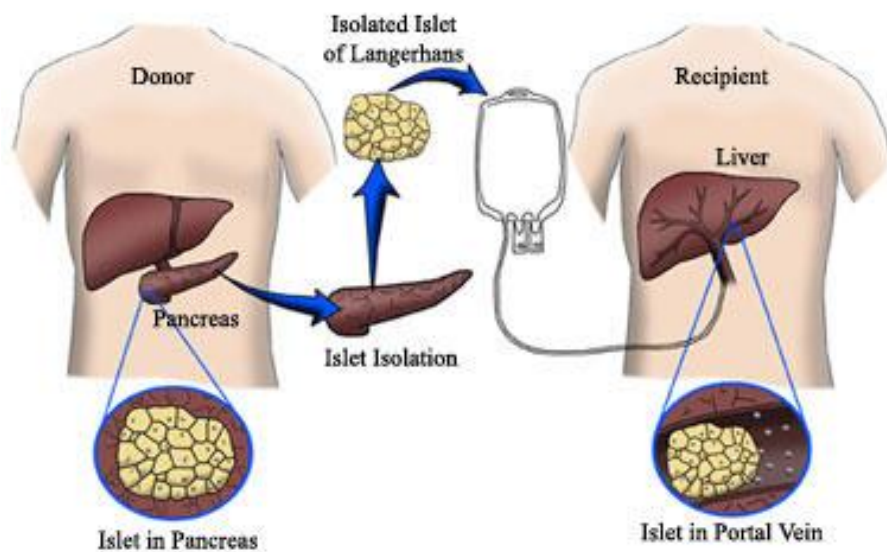


- Однолетняя выживаемость пациентов составляет >95%, а трансплантата (независимость от инсулина) – 85%.
- 5-летний показатель выживаемости реципиентов – более 90%.

Кривые выживаемости пациентов после ТПЖ в различные эпохи (в США)

Gruessner, R. W., & Gruessner, A. C. (2013). Pancreas Transplant Alone. *Diabetes Care*, 36(8), 2440-2447.

Трансплантация островков Лангерганса

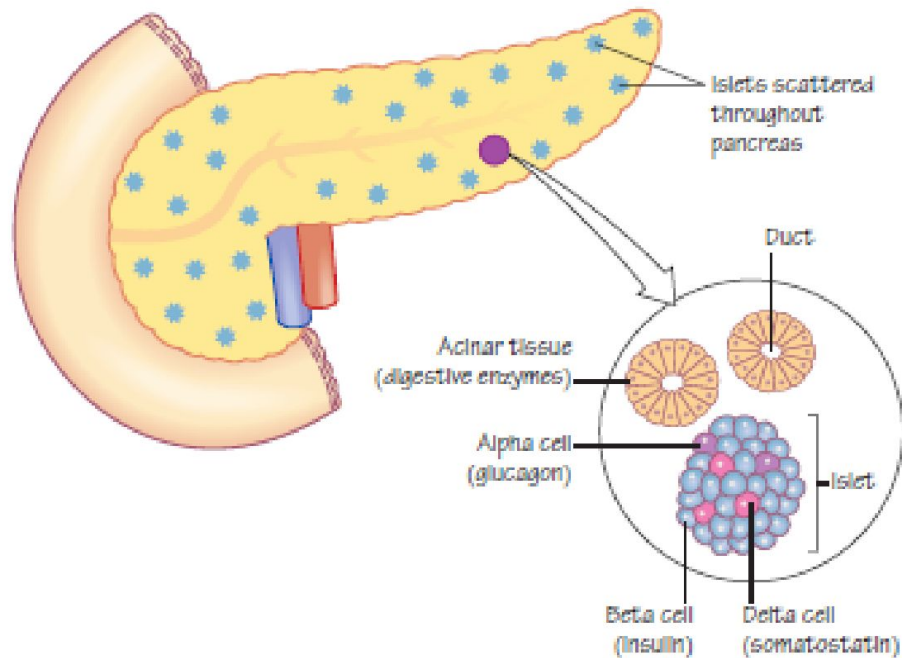


Общая схема операции

- Трансплантация изолированных островков поджелудочной железы с живыми инсулин-продуцирующими бета-клетками;
- Впервые выполнена в 1974 г. (Миннеаполис, США);
- К 2016 г. в мире выполнено $\approx 3,500$ трансплантаций;
- Представляет собой вариант реализации клеточной трансплантации.

Niclauss, N., Meier, R., Bédard, B., Berishvili, E., & Berney, T. (2016). Beta-cell replacement: pancreas and islet cell transplantation. In *Novelties in Diabetes* (Vol. 31, pp. 146-162). Karger Publishers.

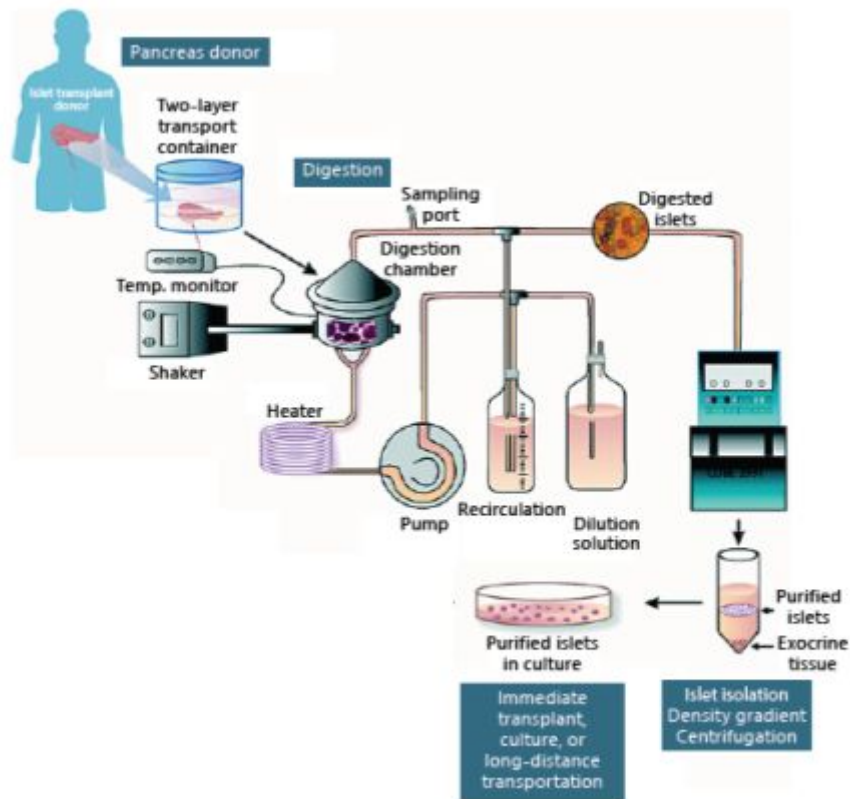
Островки Лангерганса



– скопления гормон-продуцирующих (эндокринных) клеток, преимущественно в хвосте поджелудочной железы.

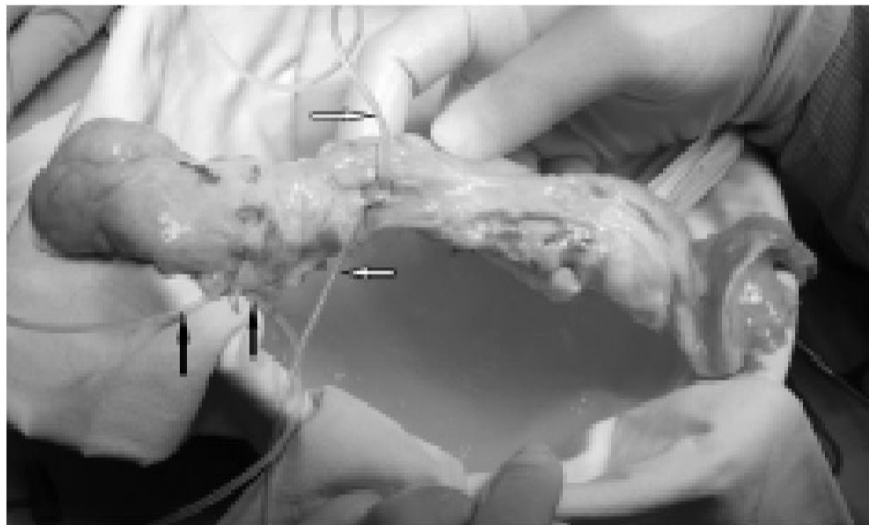
Представлены небольшими (диаметром < 100 мкм) и зрелыми островками (до 300 мкм).

Подготовка транспланта



- Изоляция донорской ПЖ;
- Введение в главный панкреатический проток раствора коллагеназ (протеолитических ферментов);
- Фрагментация ПЖ и ферментативное расщепление (например, в камере Рикорди (Biorep Technologies, США);
- Центрифугирование и выделение островков.

Подготовка транспланта



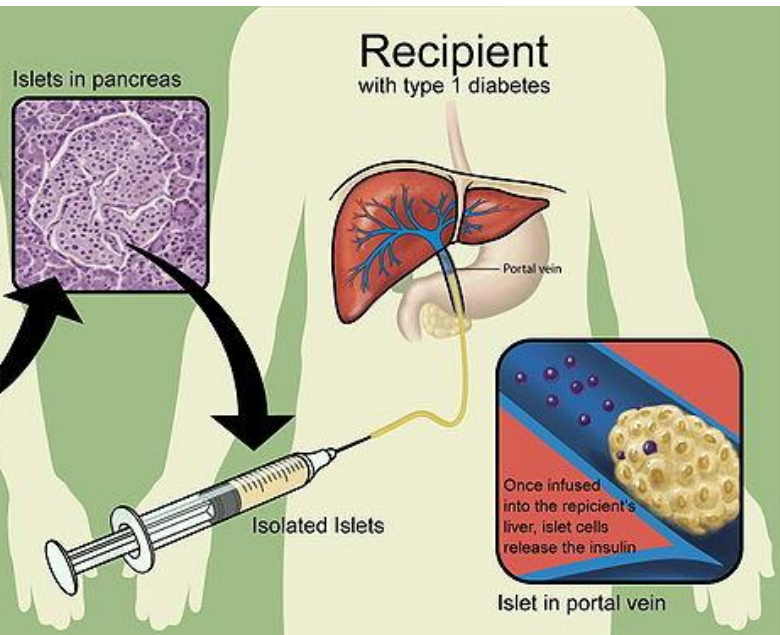
Канюлирование главного и добавочного панкреатических протоков со стороны ДПК (черные стрелки) и канюлирование главного панкреатического протока в обе стороны на уровне перешейка (белые стрелки).



Подготовительный этап изоляции островковых клеток в камере Рикорди

Яковец, Н. М., Назарова, Е. А., Кривенко, С. И., Федурок, А. М., & Руммо, О. О. (2013). Первый опыт выделения островковых комплексов поджелудочной железы человека для аллогенной трансплантации при сахарном диабете 1 типа //Медицинский журнал. - 2013. - № 4. - 110-122.

Ключевые особенности



- Трансплантация культуры островковых клеток осуществляется путем инъекции в воротную вену печени;
- Осложнениями операции являются кровотечения и тромбоз портальной вены;
- На терапию 1 реципиента может потребоваться биоматериал от 1-4 доноров.

Результаты

- Однолетнее выживание островкового транспланта – 80% (при ТПЖ – 85%); 5-летнее – 25-50% (при ТПЖ – 50-70%).
- Изучаются альтернативные сайты и методы трансплантации (иммунопривелегированные зоны и индуцированный химеризм).

Sachs, D. H., Kawai, T., & Sykes, M. (2014). Induction of tolerance through mixed chimerism. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(1), a015529.

Niclauss, N., Meier, R., Bédât, B., Berishvili, E., & Berney, T. (2016). Beta-cell replacement: pancreas and islet cell transplantation. In *Novelties in Diabetes* (Vol. 31, pp. 146-162). Karger Publishers.