



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА. Трансплантация поджелудочной железы (Обзор)

Представлены современные взгляды на трансплантацию поджелудочной железы в лечении инсулинзависимого сахарного диабета. Рассмотрены показания и противопоказания к пересадке, способы трансплантации, проблемы отторжения трансплантата и иммуносупрессивной терапии, влияние трансплантации поджелудочной железы на поздние осложнения сахарного диабета. Ключевые слова: трансплантация поджелудочной железы, инсулинзависимый сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия.

A. V. Prokhorov

SURGICAL MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS PANCREAS TRANSPLANTATION The article presents modern views on pancreas transplantation in management of insulin-dependent diabetes. It studies indication and contraindication for transplantation, methods of transplantation, problems of transplant degrafting and immunosuppressive therapy, pancreas transplant effect on further complications after diabetes mellitus.

Key words: pancreas transplantation, insulin-dependent diabetes mellitus, immunosuppressive therapy.

Сахарный диабет, ввиду своей распространенности, необратимости и неизбежности осложнений до сих пор является одной из важнейших проблем, стоящих перед современной медициной. По данным Американской Ассоциации Диабета (ADA) общие медицинские расходы на лечение 7,5 млн. больных с диагностированным диабетом в США в 1997 г. составили 97 млрд. долларов (10% общих расходов в здравоохранении) [2]. Основная статья расходов приходится на лечение больных с терминальной стадией диабетической нефропатии, требующей гемодиализа.

Более 80 лет прошло с момента величайшего открытия в 1921 г. F. Banting и C. Best инсулина, гормона поджелудочной железы, положившим начало «инсулиновой эре». Открытие инсулина и внедрение в клиническую практику инсулинотерапии до настоящего времени позволяет сохранить жизнь миллионам больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Однако, проблемы обеспечения

стабильного течения ИЗСД и борьбы с вторичными осложнениями этого заболевания, заставляют исследователей и клиницистов обращать свои взоры к хирургическим методам лечения диабета – трансплантации поджелудочной железы (ТПЖ) и пересадке островковой ткани.

Первая клиническая ТПЖ была выполнена в 1966 г. Kelly W.D. и Lillehei R.C. в клинике Миннесотского университета (США) и разработана как метод восстановления эндогенной инсулиновой недостаточности [22]. У реципиентки были достигнуты нормогликемия и инсулиннезависимость, однако через 2 месяца после операции больная погибла от отторжения трансплантата и сепсиса. В период 1966-1973 гг. Lillehei R.C. выполнил еще 13 ТПЖ и к октябрю 1990 г. в мире было зарегистрировано уже 1021 пересадка ПЖ в различных модификациях. По данным International Pancreas Transplant Registry к 1998 г. в мире насчитывалось уже более 12000 случаев ТПЖ [20]. Подавляющее большинство трансплантаций выполнены от доноров-трупов, хотя зарегистрированы и пересадки сегментов ПЖ от живых доноров-родственников [12,23,33,44]. Последний вариант трансплантации имеет исключительно важное значение, с точки зрения проблемы отторжения трансплантата (что особенно актуально для пациентов с высоким иммунологическим риском) и дефицита трупного донорского материала. Однако, обследование доноров-родственников после гемипанкреатэктомии, выявило у них значительные метаболические изменения, связанные с нарушением эндокринной функции [23].

Ощутимый прогресс в области ТПЖ стал результатом улучшения техники операции, качества иммуносупрессии, а также терапии отторжения трансплантата. К настоящему времени уже достаточно хорошо определены показания к ТПЖ и выделяют следующие группы кандидатов на пересадку:

1. Больные с пред-и уремической стадиями диабетической нефропатии (~90% реципиентов). ТПЖ им может быть выполнена одновременно с пересадкой почки или после трансплантации почки.
2. Больные без уремии, но с осложнениями, обусловленными течением диабета (нейропатия, ангиопатия, ретинопатия, нефропатия, лабильное течение диабета с отсутствием предвестников гипогликемии).
3. Больные без уремии и значительных осложнений диабета, но плохо переносящих инсулинотерапию.

Общеизвестно, что качество жизни больных, получающих иммуносупрессивную терапию, но свободных от диализа, значительно лучше, чем пациентов зависящих от него [16]. Поэтому уремия у больных диабетом составляет основное показание для трансплантации почки. У таких больных лечение диабета может быть достигнуто сочетанной ТПЖ и почки (СТПЖП) [1,4,10,39,47]. Если реципиент не имеет живого донора почки, ПЖ может быть пересажена одновременно с почкой от донора-трупа. При наличии живого донора почки, ее пересадка может быть выполнена вначале (что более благоприятно, с точки зрения реакции отторжения), а ПЖ от трупа или живого донора пересажена впоследствии, максимально сохраняя вероятность долгосрочного сохранения почки и освобождения от диализа (что более важно, чем инсулиннезависимость) [16].

ТПЖ у пациентов без уремии – одна из наиболее спорных областей ТПЖ [44,45]. В этой ситуации необходимо ответить на следующие вопросы: 1) что является

большим, риск осложнений от иммуносупрессии, необходимой для предотвращения реакции отторжения, либо риск развития или прогрессирования вторичных осложнений диабета при отсутствии пересадки; 2) можно ли сопоставить улучшение качества жизни реципиента, связанное с достижением инсулиннезависимости, с проблемами, связанными с осложнениями иммуносупрессии; 3) сопоставим ли риск послеоперационных осложнений с риском прогрессирования вторичных осложнений диабета. Основным аргументом в пользу ТПЖ в этой ситуации может быть то, что «лабильный» диабет или неконтролируемые эпизоды гипогликемии оцениваются как потенциально более опасные для жизни, чем общий риск иммуносупрессии и хирургического вмешательства [44].

За последние годы техника пересадки ПЖ неоднократно изменялась. В литературе описано более 40 различных модификаций ТПЖ [1,17,33], хотя многие из методов имеют уже исторический интерес. Длительное время применялась панкреатодуоденальная трансплантация, от которой отказались из-за большого числа осложнений. На смену этой методике пришла сегментарная пересадка ПЖ с энтеральным или мочепузырным дренированием панкреатического протока [10-12,46,47,50]. Прогресс в иммуносупрессии и технике аппаратного шва, позволил вновь вернуться к панкреатодуоденальной пересадке. Наиболее рациональным признано интраабдоминальное расположение трансплантата в правом или левом боковом канале. Это связано с лучшим всасыванием в брюшной полости лимфы и секрета мелких панкреатических протоков по сравнению с забрюшинным пространством.

Существенное значение имеет способ наложения сосудистых анастомозов. Ранее использовали анастомозы между селезеночной, верхнебрыжеечной и подвздошной артериями по типу «конец в конец», «конец в бок» и т.д. В настоящее время наиболее часто прибегают к анастомозу «конец в бок», с вшиванием аортальной площадки, содержащей устья чревного ствола и верхнебрыжеечной артерии, в наружную подвздошную артерию [17,42,49]. Довольно оригинальной представляется методика анастомозирования артерий и вен панкреатодуоденального анастомоза V-образным сосудистым трансплантатом, включающим бифуркацию подвздошных сосудов [11,13,49]. Преимуществом такого анастомоза является предотвращение тромбообразования в верхнебрыжеечной и селезеночной артериях, что нередко встречается при ТПЖ.

Были разработаны методы интрапортального венозного дренажа, как более физиологичного и, позволяющего избежать атерогенного влияния гиперинсулинемии [14,32]. Однако, они оказались трудновыполнимыми, часто сопровождалась тромбозом воротной вены и очевидного метаболического преимущества для реципиентов не наблюдалось. Несмотря на то, что уровень инсулина при создании венозного оттока в системный кровоток был выше, эугликемия развивалась при любом методе.

Наиболее сложной технической проблемой пересадки ПЖ является управление экзокринной секрецией трансплантата. Предложено четыре основных методологических подхода: а) дренирование протока ПЖ в мочевой пузырь; б) дренирование панкреатического протока в тонкую кишку; в) пломбировка панкреатического протока г) наружное дренирование протока [33]. Главным

преимуществом мочепузырного дренирования является возможность раннего выявления эпизодов отторжения (до развития гипергликемии) по динамике секреции амилазы непосредственно в мочу. Уровень амилазы выступает как главный маркер отторжения, особенно в случаях изолированной трансплантации ПЖ (ИТПЖ) [1,10,13,18,39,48]. Учитывая обратимость процесса отторжения, определение фермента позволяет своевременно оптимизировать иммуносупрессивную терапию и предотвратить отторжение. Несмотря на видимое преимущество, данный способ дренирования протока обладает рядом серьезных недостатков. Это касается развития тяжелого метаболического ацидоза, инфекции мочевого пузыря и мочевых путей, дисплазии слизистой оболочки и рефлюкс-панкреатита [8,10,33,37,38]. Развитие этих осложнений в 25% случаев требует последующей тонкокишечной реконструкции [37,38].

Тонкокишечное дренирование является более физиологичным [33,46,50]. Однако, недостаток метода заключается в трудности своевременной диагностики отторжения, ввиду отсутствия специфического маркера отторжения. Поэтому СТПЖП является более предпочтительной, так как маркером отторжения ПЖ, как и почки, может служить определение креатинина сыворотки [1,4,15,39,47].

Пломбировка протока, путем введения в него склерозанта, предусматривает подавление экзокринной секреции, что, при условии восстановления только секреции инсулина, представляется весьма рациональным [12,33]. Но, частое развитие панкреатита аллотрансплантата является основным препятствием к широкому внедрению данного метода. Наружное дренирование панкреатического протока позволяет контролировать показатели амилазы (как маркера отторжения), однако ведет к мацерации кожи и нагноению послеоперационной раны [12,33].

Как и любая другая аллотрансплантация органа, пересадка ПЖ требует адекватной иммуносупрессивной терапии. В настоящее время она представлена 4 основными компонентами: антигеном Т-лимфоцитов человека (ОКТ3) или антитимоцитарным глобулином (АТГ); большими дозами стероидов; азатиоприном (АЗА); циклоспорином А (СуА) [9,13,24]. Экспериментальными исследованиями Spadella С. et al. [41] показано, что применение больших доз СуА (10мг/г в день в течение 30 сут), после пересадки ПЖ, приводило к 40% летальности и к 60% инфекционных осложнений у животных с аллоксаниндуцированным диабетом. Отмечена и выраженная гепато-и нефротоксичность основных иммуносупрессивных препаратов [18].

В последние годы появились новые группы иммуносупрессоров и разработаны новые протоколы. В частности, Busing M. et al. [9] предложили схему, включающую мусофенат мопетил (ММФ)/ tacrolimus/ АТГ/ стероиды. Анализ результатов СТПЖП показал высокую эффективность данной схемы по сравнению с традиционной – АЗА/ СуА/ АТГ. По данным International Pancreas Transplant Registry 1994-1997 гг. [20] выживание трансплантата составляет > 90%. При условии достижения полной инсулиннезависимости, нормализации суточных уровней глюкозы крови и гликолизированного гемоглобина, однолетнее выживание трансплантата составляет ~82% (при СТПЖП), 71% - если ПЖ пересажена после трансплантации почки и 62% - при ИТПЖ. В среднем функционирование трансплантата наблюдается в течение 4,5 лет. Опыт Sollinger et al. [40], касающийся 500 СТПЖП показал, что десятилетняя выживаемость трансплантатов может

составить 67%, а выживаемость реципиентов – 76%. О долгосрочных наблюдениях 34 и 300 случаях СТПЖП сообщили Najarian J.S. et al. [28] и Henry M.L. et al. [19]. Пятилетняя выживаемость пациентов, почки и ПЖ составила 80%, 68% и 68% соответственно. В настоящее время самое длительное функционирование трансплантата ПЖ составило 17 лет.

Другой угрозой потери трансплантата ПЖ, кроме реакции острого и хронического отторжения является рецидив аутоиммунитета. Предполагалось, что риск аутоиммунного повреждения трансплантата небольшой, из-за длинного интервала между началом заболевания и пересадкой. Однако, у реципиентов-близнецов, не получающих иммуносупрессивную терапию, диабет рецидивировал через 6-12 недель и патоморфологическое исследование подтвердило картину инсулинита и аутоиммунного разрушения β -клеток [36,43]. Как показали дальнейшие исследования, преодоление HLA-несовместимости интенсивной иммуносупрессивной терапией, одновременно позволяет преодолеть и аутоиммунитет [36]. Поэтому ТПЖ более выгодна у пациентов с панкреатогенным ИЗСД из-за отсутствия аутоиммунного компонента, как причины диабета.

Несмотря на большие достижения в разработке новых препаратов и иммуносупрессивных протоколов, остается высоким риск развития инфекционных осложнений, отторжения трансплантата, смерти больных. По данным Stratta R. [42] 12% пациентов умирает в течение первых 18 месяцев после операции. Риск ТПЖ связан с травматичностью вмешательства, послеоперационными гнойными осложнениями, хронической иммуносупрессивной терапией. Послеоперационные осложнения, требующие релапаротомии составляют ~30% и связаны с внутрибрюшными гнойными осложнениями, сосудистым тромбозом трансплантата, несостоятельностью сосудистых анастомозов и несостоятельностью культи 12-перстной кишки [10,18,32,37,42]. Осложнения, связанные с применением иммуносупрессивных препаратов включают развитие бактериальных и вирусных инфекций (особенно цитомегаловирусной инфекции) и малигнизацию [26,42]. Отмечено увеличение процента больных с опухолями кожи и лимфомами. Риск малигнизации составляет ~ 1% и не отличается от показателей при пересадке других органов.

Другими осложнениями иммуносупрессии могут быть остеопороз, развитие инсулинрезистентности (влияние стероидов), снижение функции почек и островковых клеток (циклоспорин, tacrolimus). Летальность в течение от одного до трех лет после ИТПЖ, СТПЖП или ТПЖ после трансплантации почки составляет ~7% [25,42]. Причинами большинства летальных исходов являются сердечно-сосудистые заболевания, как правило, в течение первых 3 месяцев после трансплантации. Следует отметить, что смертность после СТПЖП выше, чем после трансплантации только почки [25].

В целом, для любого пациента с терминальной стадией нефропатии, нуждающегося в СТПЖП, или для пациентов без уремии, нуждающихся только в ТПЖ, достижение эугликемии является большим преимуществом с точки зрения профилактики вторичных осложнений диабета [34]. Показано, что у больных без уремии восстановление нормогликемии после ТПЖ может вызвать регресс только ранних морфологических изменений диабетической нефропатии [5,6]. В отношении ретинопатии, мнения исследователей неоднозначны. Отмечена стабилизация

течения заболевания при успешной ТПЖ и прогрессирование ретинопатии при утрате трансплантата [29]. Однако, большинство исследователей склоняются к отсутствию эффекта при уже развившемся заболевании [31].

В настоящее время неизвестно, имеет ли ТПЖ какой-либо эффект на макроваскулярные поражения, хотя ряд работ продемонстрировали улучшение профилей липидов и артериального давления без изменения массы тела [21,27]. Показано повышение напряжения кислорода в тканях и уменьшение проницаемости сосудов. У реципиентов с СТПЖП наступала также нормализация обмена инсулинсвязанного протеина, что не наблюдалось при изолированной пересадке почки у больных с уремией [34]. Однозначным является улучшение течения периферической и автономной нейропатии [29,35]. Показано увеличение скорости нервной проводимости, возрастание действия мышечных потенциалов. Отмечено увеличение жизни в группах больных с выраженной автономной нейропатией [3].

Восстановление нормогликемии и предупреждение вторичных осложнений диабета, являющихся основной целью ТПЖ, напрямую связаны с улучшением качества жизни, концептуальные аспекты которой включают физическую и психосоциальную функции, бремя заболевания и его осложнений, лечения и чувство благосостояния. 92% больных перенесших ТПЖ отмечали, что операция и проводимая иммуносупрессия переносятся легче, чем инсулинотерапия и постоянный контроль гликемии [16]. Для больных диабетом с уремией, СТПЖП или отдельная ТПЖ и почки оцениваются как единственная надежда сохранения жизни. Почти 100% пациентов с неудачной трансплантацией, желали перенести ретрансплантацию [7]. Опыт Миннесотского университета показал, что результаты ретрансплантации аналогичны первичной трансплантации [45].

В настоящее время, ТПЖ является единственным методом, позволяющим достичь долговременной и полной инсулиннезависимости у больных ИЗСД. Имея безусловный приоритет, по сравнению с другими методами коррекции осложнений ИЗСД, хирургический риск ТПЖ, риск иммуносупрессивной терапии и послеоперационных осложнений остается достаточно высоким. Не следует забывать и о больших финансовых затратах, достигающих в среднем 90 - 120 тыс. долларов в год при ТПЖ (по данным ведущих трансплантационных центров США и Европы) [2] и 45 тыс. долларов в год на пациента, получающего диализ [30]. В пре- и уремиической стадиях диабетической нефропатии трансплантация почки является единственным способом спасения жизни больного. Поэтому выполнение СТПЖ и почки можно считать оправданным выбором в такой группе пациентов. В то же время, основной целью ТПЖ у больных ИЗСД без уремии является достижение эугликемии. Однако известно, что эндокринная часть поджелудочной железы составляет всего 1-2%. Поэтому выбор ИТПЖ, как метода коррекции ИЗСД у больных без уремии, остается дискуссионным.

В последние несколько лет, благодаря разработке и внедрению новых иммуносупрессивных протоколов, получены обнадеживающие клинические результаты при аллогенной трансплантации островковых клеток ПЖ, позволившие добиться долговременной инсулиннезависимости у больных ИЗСД. Поэтому, более рациональным и безопасным подходом в восстановлении эндокринной функции ПЖ, следует признать разработку малоинвазивных методов островковой алло- и ксенотрансплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трансплантология. Руководство. Под редакц. В.И.Шумакова. – М.: «Медицина», 1995; Тула: «Репроникс Лтд», 1995. – 391 с., ил.
2. American Diabetes Association. Economic Consequences of Diabetes Mellitus in the US in 1997 // *Diabetes Care*. – 1998. - №28. – P.296-309.
3. Aridge D., Reese J., Niehoff M. et al. Effect of successful renal and segmental pancreatic transplantation on peripheral and autonomic neuropathy // *Transplant. Proc.* – 1991. - №23. – P.1670-1671.
4. Becker G., Witzke O., Friedrich J. Rescue therapy with tacrolimus in simultaneous pancreas/kidney transplantation // *Transpl.International*. – 1997.- Vol.10, №1.- P.51-54.
5. Bilous R.W., Mauer S.M., Sutherland D.E.R. et al. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes // *N.Engl.J.Med.* – 1989. - №321. – P.80-85.
6. Bohman S-O., Tyden G., Wilczek H. et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man // *Diabetes*. – 1985. – №34 – P.306-308.
7. Boudreaux J.P., Corry R.J., Dickerman R., Sutherland D.E.R. Combined experience with immediate pancreas retransplantation // *Transplant.Proc.* - 1991. – Vol.23, №1. – P.1628-1629.
8. Burke G.W., Gruessner R.W.G., Dunn D.L., Sutherland D.E.R. Conversion of whole pancreaticoduodenal transplants from bladder to enteric drainage for metabolic acidosis or dysuria // *Transplant.Proc.* – 1990. - №22. – P.651-652.
9. Busing M., Martin D., Heimes M. et al. Mycophenolatmofetil (MMF) / Tacrolimus / single shot ATG versus Azathioprin / Cyclosporin (CsA) / ATG in der Immunsuppression nach Pancreas / Nierentransplantation (PNTX) – Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie // *Langerbecks Arch. Chir., Supplement*. – Kongressband. – 1997. - Vol. 114. - P.157-161.
10. Caldara R., Sanseverino R., Lefrancois N. et al. Pancreas transplantation: long-term results. – 1991. - №5. – P.260-264.
11. Corry R.J. Status report on pancreas transplantation // *Transpl.Proc.* – 1991. – Vol.23, №4. – P.2091-2094.
12. Dubernard J.M., Treaeger J., Neyra P. et al. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man // *Surgery*. – 1978. - №84. - P.633-640.
13. Elmer D.S., Hathaway D.K., Shokouh-Amiri H. The relationship of glucose disappearance rate (kG) to acute pancreas allograft rejection // *Transplantation*. – 1994. – Vol.57, №9. – P.1400-1405.
14. Eschwege E., Fontbonne A. Hyperinsulinemia and macroangiopathy: the epidemiological perspective // *Transpl.Proc.* – 1992. - №24. – P.767-768.
15. Florack G., Kowolik J., Abousaidy F. et al. Effect of short-term high-dose cyclosporine treatment on endocrine function of segmental pancreatic grafts // *Transplant.Proc.* - 1991. – Vol.23, №1. – P.1593-1595.
16. Gross C.R., Zehler C.L. Impact of the addition of a pancreas to quality of life in uremic diabetic recipients of kidney transplants // *Transplant.Proc.* – 1993. - №25. – P.1293-1295.
17. Groth C.G., Tyden G., Tibell A. Why is the pancreas special? // *Transplant.Proc.* – 1991. –Vol.23, №4. –P.2183-2185.

18. Gruessner R.W.G., Sutherland D.E.R., Troppmann C. et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview // *J.Am.Coll.Surg.* – 1997. - №185. – P.128-144.
19. Henry M.L., Elkhammas E.A., Bumgardner G.L. et al. Outcome of 300 consecutive pancreas-kidney transplants // *Transplant.Proc.* – 1998. - №30. – P.291.
20. International Pancreas Transplant Registry. Worldwide pancreas transplants. // *Newsletter.*- 1998. - №10. – P.1-12.
21. Katz H.H., Nguyen T.T., Velosa J.A. et al. Effects of systemic delivery of insulin on plasma lipids and lipoprotein concentrations in pancreas transplant recipients // *Mayo Clin.Proc.* – 1994. - №69. – P.231-236.
22. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K. et al. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum alone with the kidney in diabetic nephropathy // *Surgery.* – 1967. - №61. – P.820-827.
23. Kendall D.M., Sutherland D.E.R., Najarian J.S. et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans // *N.Engl.J.Med.* – 1990. - №322. – P.898-903.
24. Knechtle S.J., Pirsch J.D., Groshek M. et al. OKT3 vs ALG induction therapy in combined pancreas-kidney transplantation // *Transplant.Proc.* - 1991. – Vol.23, №1. – P.1581-1582.
25. Manske C.L., Wang Y., Thomas W. Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients // *Lancet.* – 1995. - №346. – P.1658-1662.
26. Margreiter R., Schmid T., Dunser M. et al. Cytomegalovirus (CMV)-pancreatitis: a rare complication after pancreas transplantation // *Transplant.Proc.* - 1991. – Vol.23, №1. – P.1619-1622.
27. Markowski D., Larsen J.L., McElligott M. et al. Diet after pancreas transplantation // *Diabetes Care.* – 1996. - №19. – P.735-738.
28. Najarian J.S., Gruessner A.C., Drangsteveit M.B. et al. Insulin independence for more than 10 years after pancreas transplantation // *Transplant.Proc.* – 1998. - №30. – P.1936-1937.
29. Navarro X., Sutherland D.E.R., Kennedy W.R. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann.Neurol.* – 1997. - №42. – P.727-736.
30. Pastan S., Bailey J. Dialysis Therapy // *N.Engl.J.Med.* – 1998. - №338. - P.1428-1437.
31. Ramsay R.C., Goetz F.C., Sutherland D.E.R. et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus // *N.Engl.J.Med.* – 1988. - №318. – P.208-214.
32. Reddy K.S., Stratta R.J., Shokouh-Amiri M.H. et al. Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage // *Am.Coll.Surg.* – 1999. - №189. – P.305-313.
33. Schlumpf R., Largiader F. Technik der Pankreastransplantation // *Chirurg.* – 1988. - №59. – S.501-508.
34. Secchi A., Dubernard J.M., Rocca E.L. et al. Endocrinometabolic effects of whole versus segmental pancreas allotransplantation in diabetic patients – a two-year follow-up // *Transplantation.* – 1991. – Vol.51, №3. – P.625-629.
35. Secchi A., Martinenghi S., Galardi G. et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic polyneuropathy. // *Translant.Proc.* – 1991. - №23. – P.1658-1659.

36. Sibley R.K., Sutherland D.E.R. Pancreas transplantation: an immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts // *Am.J.Pathol.* – 1990. - №128. – 151-170.
37. Smith J.L., See W.A., Ames S.A. et al. Lower urinary tract complications in patients with duodenocystostomies for exocrine drainage of the transplanted pancreas // *Transplant.Proc.* - 1991. – Vol.23, №1. – P.1611-1612.
38. Sollinger H.W., Sasaki T.M., D'Allessandro A.M. et al. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage // *Surgery.* – 1992. - №112. – P.842-846.
39. Sollinger H.W. Current status of simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Transplant.Proc.* – 1994. - №26. – P.375-378.
40. Sollinger H.W., Odorico J.S., Knechtle S.J. et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants // *Ann. Surg.* – 1998. - №228. – P.284-296.
41. Spadella C.T., Breim L.C., Mercadante M.C. Effects of cyclosporine A immunosuppression on pancreaticoduodenal transplantation in alloxan-diabetic rats // *Brazil.J.Med.& Biol.Res.* – 1992. – Vol.25, №12. – P.1185-1195.
42. Stratta R. Mortality after vascularised pancreas transplantation // *Surgery.* – 1998. - №124. – P.823-830.
43. Sutherland D.E.R., Goetz F.C., Michael A.F. Recurrence of disease in pancreas transplants // *Diabetes.* – 1989. - №38. – P.85-87.
44. Sutherland D.E.R. Is there a need for pancreas transplantation? // *Transplant.Proc.* – 1993. – Vol.25, №1. – P.47-51.
45. Sutherland D.E.R., Gruessner R.W.G., Moudry-Munns K.C. et al. Pancreas transplants alone in nonuremic patients with labile diabetes // *Transplant.Proc.* – 1994. - №26. ? P.446-447.
46. Tibell A., Brattstrom C., Wadstrom J. et al. Improved results using whole organ pancreatico-duodenal transplants with enteric exocrine drainage // *Transplant.Proc.* – 1994. - №26. – P.412-413.
47. Toledo-Pereyra L.H., Dewan S., Mittal V.K., Gordon D.A. Clinical pancreas transplantation // *Am.Surg.* – 1989. – Vol.55, №9. –P. 576-581.
48. Tyden G., Brattstrom C., Lundgren G. et al. Improved results in pancreatic transplantation by avoidance of nonimmunological graft failures // *Transplantation.* – 1987.- Vol.43, №5. – P.674-676.
49. Tyden G., Calisserdorff B., Billing H. The vascular supply in human pancreatico-duodenal grafts: an angiographic study // *Transpl. Proc.* – 1990. – Vol.22, №2. – P.593.
50. Tyden G., Tibell A., Bolinder J. et al. Pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion: experience with 120 cases // *Transplant. Proc.* – 1992. - №24. – P.771-773.