

Первый опыт одномоментной трансплантации печени и поджелудочной железы в России

С.В. Готье, О.М. Цирульникова, В.Н. Попцов, С.В. Арзуманов, И.В. Погребниченко, А.А. Аммосов, Ю.Э. Лурье, Н.Ш. Муратова, Н.В. Гамгия, Х.М. Хизроев, С.В. Фокин, В.В. Пчельников
ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»
(директор – член-корр. РАМН С.В. Готье) Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одномоментная 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. Известно, что сахарный диабет 1-го типа ухудшает отдаленные результаты изолированной трансплантации печени и является дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений. В мае 2010 г. впервые в России выполнена одномоментная трансплантация печени и поджелудочной железы от трупного донора 17-летнему реципиенту с циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа. В статье рассмотрены показания к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, описаны клиническое наблюдение, различные способы операции и особенности посттрансплантационной терапии.

Ключевые слова: трансплантация печени, трансплантация поджелудочной железы, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1-го типа.

Simultaneous Liver-Pancreas Transplantation: the First Russian Experience

S.V. Gautier, O.M. Tsiurnikova, V.N. Poptsov, S.V. Arzumanov, I.V. Pogrebniuchenko, A.A. Ammosov, Yu.E. Lurie, N.Sh. Muratova, N.V. Gamgiya, H.M. Hizroev, S.V. Fokin, V.V. Pchelnykov
Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs
(Director – Corresponding member RAMSci S.V. Gautier), Moscow

Combined liver-pancreas transplantation is considered to be a reasonable treatment of end-stage liver disease and concomitant insulin-dependent diabetes mellitus patients, 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. In May 2010 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 the article an overview of indications for simultaneous liver-pancreas transplantation, different operative techniques, immunological aspects and immunosuppression regimes are given.

Key words: liver transplantation, pancreatic transplantation, autoimmune hepatitis, insulin-dependent diabetes mellitus.

С.В. Готье – доктор мед. наук, проф., член-корр. РАМН, директор ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. *О.М. Цирульникова* – доктор мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник того же центра. *В.Н. Попцов* – доктор мед. наук, проф., заместитель директора по реализации высокотехнологических программ того же центра, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *С.В. Арзуманов* – канд. мед. наук, врач-хирург того же центра. *И.В. Погребниченко* – зав. отделом органного донорства того же центра. *А.А. Аммосов* – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением №2 (абдоминальной хирургии и трансплантации) того же центра. *Ю.Э. Лурье* – врач-эндокринолог того же центра. *Н.Ш. Муратова* – врач-хирург того же центра. *Н.В. Гамгия* – канд. мед. наук, врач-хирург того же центра. *Х.М. Хизроев* – канд. мед. наук, старший научный сотрудник того же центра. *С.В. Фокин* – врач-хирург того же центра; *Пчельников В.В.* – врач-анестезиолог-реаниматолог того же центра.

Для корреспонденции: Лурье Юлия Эдуардовна – тел: +7-903-584-72-48, e.mail: yulialurie@yahoo.com

Нарушение углеводного обмена часто выявляют у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени [1, 2], но оно 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 (СД) 1 типа трансплантация печени не приводит к нормализации углеводного обмена, поскольку сохраняется абсолютная недостаточность инсулина. Более того, СД 1 типа ухудшает отдаленные результаты трансплантации печени [5], является дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений [7, 8]. В сравнительном исследовании, включающем 1629 больных СД, которым была выполнена трансплантация в связи с основным заболеванием печени, и 17 974 реципиентов печени, не страдающих СД, было продемонстрировано, что пятилетняя выживаемость после трансплантации печени на 40% ниже в группе больных СД [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 (ПЖ) [9]. Более того, описаны наблюдения развития неалкогольного стеатогепатита (жирового гепатоза) в трансплантате печени у пациентов с сопутствующим СД [10–13]. Учитывая перечисленные выше факторы, одномоментная пересадка печени и ПЖ при сочетании заболеваний печени и СД 1 типа выглядит рациональной лечебной тактикой. Тем не менее наблюдений подобной комбинированной трансплантации описано немного.

Исторически сложилось, что первым показанием к сочетанной трансплантации печени и ПЖ служили злокачественные опухоли верхнего отдела брюшной полости, которые не могли быть удалены иным способом, кроме как с целым комплексом органов (печень, ПЖ, двенадцатиперстная кишка (ДПК), селезенка, часть желудка). Это требовало выполнения трансплантации печени и панкреатодуоденального комплекса, а иногда и части тонкой кишки en bloc. Первое наблюдение успешной сочетанной трансплантации печени и ПЖ у пациента с онкологическим заболеванием описано в 1989 г. Th.E. Starzl [15]. Выживаемость этой категории пациентов была

низкой в основном вследствие рецидива опухоли за исключением нейроэндокринных новообразований [14–16], а также ввиду технических сложностей и большого объема оперативного вмешательства, что приводило к значительному увеличению частоты летальных ранних послеоперационных осложнений (кровотечения, инфекции). Поэтому этот хирургический метод не приобрел широкого распространения в практике лечения онкологических пациентов. Интересным представляется описание наблюдения сочетания гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на фоне цирроза со случайно обнаруженным внутрипротоковым папиллярным образованием ПЖ, которое, несмотря на доброкачественный характер, с учетом последующей иммуносупрессии и вероятности малигнизации было расценено как показание к более агрессивному лечению, а именно к панкреатэктомии с последующей трансплантацией ПЖ одновременно с трансплантацией печени [17].

В то же время прогноз после сочетанной трансплантации печени и ПЖ у пациентов с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим СД 1 типа более благоприятный. Сочетанная трансплантация печени и ПЖ у этой категории больных представляется более разумной и в перспективе может стать стандартом лечения [18–19]. В научных публикациях в качестве показаний к сочетанной трансплантации печени и ПЖ можно встретить сочетания СД 1 типа со следующими заболеваниями печени: первичный склерозирующий холангит [20–23], острый токсический гепатит с развитием фульминантной печеночной недостаточности, ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В с ГЦК [24], кистозный фиброз с синдромом портальной гипертензии [25, 26].

Тем не менее, несмотря на постепенное расширение показаний к сочетанной трансплантации печени и ПЖ, эта 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 ПЖ, 12 из них – детям и 68 – взрослым.

Описано два наблюдения трансплантации ПЖ после трансплантации печени (pancreas-after-liver transplantation) пациентам, у которых СД был в дотрансплантационном периоде, но течение его ухудшилось после операции [27]. Также описано одно наблюдение одномоментной комбинированной трансплантации печени, панкреатодуоденального комплекса и почки пациенту с ЦП, инсулинзависимым панкреатогенным диабетом и терминальной хронической почечной недостаточностью [28].

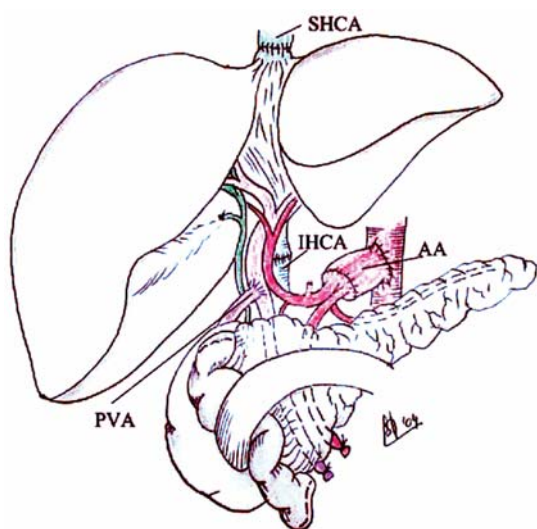


Рис 1. Схема ортотопической трансплантации печени и панкреатодуоденального комплекса en bloc.

По мере накопления мирового опыта мультиорганной трансплантации, различные способы выполнения сочетанной трансплантации печени и ПЖ стали внедряться в практику с целью улучшения ранних и отдаленных результатов выживаемости пациентов и трансплантатов. Принципиально из них различаются две. Первая подразумевает стандартную ортотопическую трансплантацию печени с последующей гетеротопической трансплантацией ПЖ в правую подвздошную область с формированием анастомозов с подвздошными сосудами реципиента [29]. Дренажирование экзокринного секрета ПЖ может осуществляться в подвздошную кишку или мочевой пузырь. При дренажировании в мочевой пузырь имеется дополнительное преимущество – возможность диагностики отторжения трансплантата ПЖ по уровню амилазурии [30–32]. Главным преимуществом “раздельной” трансплантации печени и ПЖ считают то, что при этом варианте трансплантат печени защищен от возможных осложнений со стороны трансплантата ПЖ (панкреатит, тромбоз, инфекция).

Второй метод, изначально предложенный Th.E. Starzl [15], представляет собой ортотопическую трансплантацию печени и панкреатодуоденального комплекса en bloc, забранных с сохранением общего участка артериальных сосудов, включающих чревный ствол и верхнюю брыжечную артерию (рис. 1) [14, 29]. После гепатэктомии выполняют трансплантацию гепатопанкреатодуоденального комплекса, печень помещают в ортотопическую позицию. Формируют верхние и нижние кава-кавальные анастомозы, затем анастомоз между воротной веной трансплантата и воротной веной реципиента – “конец в бок”. Донорскую площадку аорты, включающую чревный ствол и верхнюю брыжечную

артерию, анастомозируют “конец в конец” с донорской аортой, которую предварительно имплантируют в инфраренальную аорту реципиента. Последним этапом выполняют впередободочный дуоденоюноанастомоз “бок в бок” для осуществления желчеотведения и дренирования экзокринного секрета ПЖ. Преимуществом такой хирургической техники, по мнению некоторых авторов [33], является быстрота и простота ее выполнения, поскольку она включает меньше сосудистых анастомозов и только один дуоденоюноанастомоз без необходимости билиарной реконструкции.

Иммунологические аспекты сочетанной трансплантации печени и ПЖ:

1. Трансплантат ПЖ более иммуногенен, чем трансплантат печени [34].

2. Иммунопротективный эффект трансплантата печени в отношении пересаженной ПЖ снижает риск ее отторжения [35–41].

3. Любая мультиорганная трансплантация сопровождается переносом большого числа иммунокомпетентных лимфоидных клеток, что увеличивает риск развития реакции “трансплантат против хозяина” [42, 43].

Что касается иммуносупрессивной терапии после сочетанной трансплантации печени и ПЖ, в научной литературе описано использование как стандартных 4-компонентных схем – индукция, ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, кортикостероиды [28], так и модифицированных – без кортикостероидов [27, 44] или с низкими дозами кортикостероидов и их быстрой отменой [26].

Приводим клиническое наблюдение.

В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова в мае 2010 г. впервые в отечественной практике была выполнена сочетанная трансплантация печени и ПЖ от трупа реципиенту 17 лет. Основное заболевание: цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита. Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 1-го типа. СД выявлен через 2 года после установления диагноза “цирроз печени” и отличается крайне лабильным течением с резкими колебаниями гликемии в течение суток, частыми гипогликемиями и ранними начальными проявлениями хронических диабетических осложнений. В частности, к моменту операции отмечена диабетическая нефропатия III ст. Невозможность достижения стойкой компенсации углеводного обмена, обусловленная нарушением метаболической функции печени на фоне цирроза, стала дополнительным показанием к сочетанной трансплантации печени и ПЖ.

Выбранный способ операции включал следующие этапы: гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация печени, гетеротопическая трансплантация панкреатодуоденального комплекса в правую подвздошную область интрапеп-

ритонеально с формированием сосудистых анастомозов с наружными подвздошными сосудами реципиента и формированием дуоденоцистоанастомоза для обеспечения дренирования экзокринного секрета ПЖ в мочевой пузырь (рис. 2). Интраоперационно технических сложностей не отмечено. Патологоанатомическое исследование макропрепарата собственной печени подтвердило диагноз “цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита”.

Течение раннего послеоперационного периода было гладким. Отмена экзогенного инсулина выполнена интраоперационно за 1 ч до реперфузии трансплантата ПЖ. Функцию обоих трансплантатов, как печени, так и ПЖ, оценивали как удовлетворительную. Нарушений углеводного обмена, требующих возобновления инсулинотерапии, не отмечено. 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 наблюдали умеренную гиперинсулинемию, характерную для трансплантации ПЖ с системным венозным оттоком. При этом эпизодов гипергликемии не было. Дополнительный контроль отторжения трансплантата ПЖ осуществляли по уровню амилазы в моче. Начальная иммуносупрессия включала индукцию базиликсимабом (интраоперационно и на 4-е сутки после операции), такролимус с целевой концентрацией в крови 10–12 нг/мл, микофеноловую кислоту и низкие дозы кортикостероидов с быстрым их уменьшением и полной отменой на 10-е сутки после операции. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия была монокомпонентной – препаратом такролимуса. Микофеноловая кислота была отменена через месяц после операции в связи с гастроэнтерологическими расстройствами. Концентрацию такролимуса поддерживали в пределах 8–10 нг/мл. Тщательно контролируя концентрацию такролимуса в крови и не допуская ее низких или, наоборот, высоких значений, удалось избежать как иммунологических (острого отторжения), так и неиммунологических осложнений (инфекционных, метаболических), нефро- и панкреатотоксичности такролимуса. В целом осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Функция обоих трансплантатов хорошая. Ко времени написания работы срок наблюдения составил 9 мес.

● Заключение

Сочетанная трансплантация печени и ПЖ у больных с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим СД 1 типа тяжелого течения является оптимальной тактикой лечения. Выбранный способ операции позволил уменьшить риск фатальных хирургических осложнений. Описанное клиническое наблюдение продемонстрировало иммунопротективный эффект трансплантата печени в отношении трансплантата ПЖ, что позволило вести пациента на монокомпонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии такролимусом. Низкие

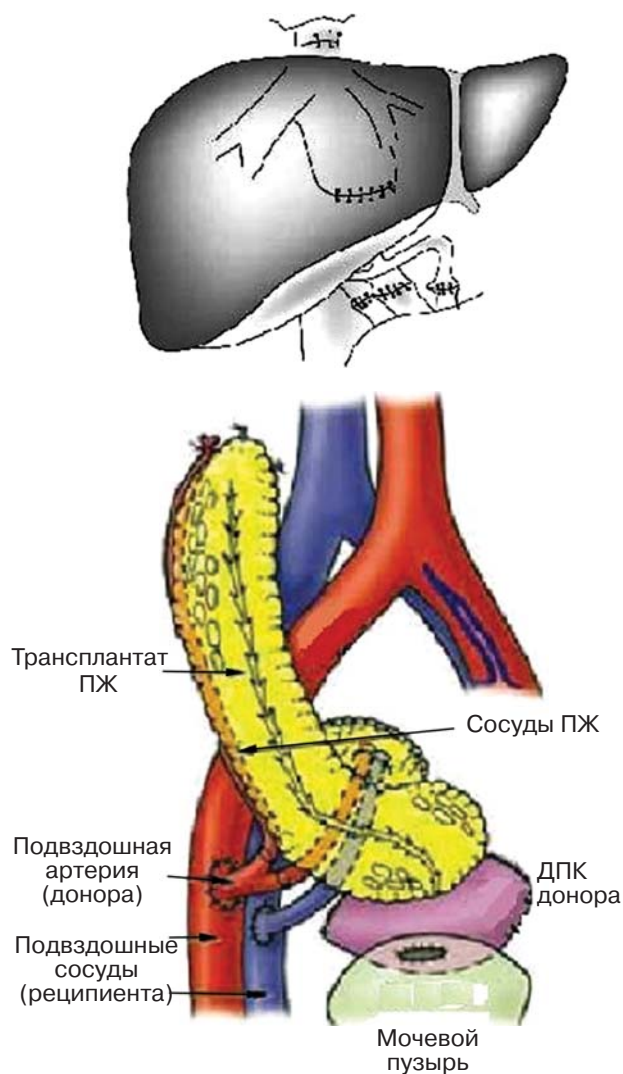


Рис. 2. Схема ортотопической трансплантации печени и гетеротопической трансплантации панкреатодуоденального комплекса с формированием дуоденоцистоанастомоза.

начальные дозы кортикостероидов, их быстрая отмена и монокомпонентная поддерживающая иммуносупрессия такролимусом с тщательным контролем его концентрации в крови в пределах 8–10 нг/мл позволили добиться быстрой и полной нормализации углеводного обмена. Уменьшения риска 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 // *Transplantat.* 2000. V. 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 // *Transplantat.* 2000. V. 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? // *Transplantat.* 1998. V. 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 // *Transplantat.* 1987. V. 44. P. 376–381.
5. Haydon G., Neuberger J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus // *Liv. Transplant.* 2001. V. 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 // *Liv. Transplant. Surg.* 1996. V. 2. P. 276–283.
7. Shields P.L., Tang H., Neuberger J.M., Gunson B.K. et al. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation // *Transplantat.* 1999. V. 68. P. 530–535.
8. Yoo H.Y., Thuluvath P.J. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation // *Transplantat.* 2002. V. 74. P. 1007–1012.
9. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E. et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. P. 115–117.
10. James O., Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence // *Lanc.* 1999. V. 353. P. 1634–1636.
11. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going? // *Gut.* 2002. V. 50. P. 585–588.
12. Garcia R.F., Morales E., Garcia C.E. et al. Recurrent and de novo-alcoholic steatohepatitis following orthotopic liver transplantation // *Arq. Gastroenterol.* 2001. V. 38. P. 247–253.
13. Molloy R.M., Komorowski R., Varma R.R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation // *Liv. Transpl. ant. Surg.* 1997. V. 3. P. 177–178.
14. Alessiani M., Tzakis A., Todo S. et al. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation // *J. Am. Coll. Surg.* 1995. V. 180. P. 1–9.
15. Starzl T.E., Todo S., Tzakis A. et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies // *Ann. Surg.* 1989. V. 210. P. 374–386.
16. Abu-Elmagd K., Bond G., Reyes J., Fung J. Intestinal transplantation: A coming of age // *Adv. Surg.* 2002. V. 36. P. 65–101.
17. 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. V. 22. N 5. P. 681–684.
18. Mayes J.T., Boyle J.T., Schulak J.A. Simultaneous orthotopic liver and heterotopic pancreas transplantation // *Transplantat.* 1991. V. 52. P. 146–147.
19. 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. V. 178. P. 337–342.
20. Thompson H.H., Pitt H.A., Tompkins R.K., Longmire W.P.Jr. Primary sclerosing cholangitis: A heterogenous disease // *Ann. Surg.* 1982. V. 196. P. 127–136.
21. 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. V. 79. P. 889–891.
22. Gluch J., Glaser J. Primar sklerosierende cholangitis, colitis ulcerosa und diabetes mellitus Typ 1 // *Z. Gastroenterol.* 1999. V. 37. P. 735–738.
23. Kay M., Wyllie R., Michener W. et al. Associated ulcerative colitis, sclerosing cholangitis and insulin-dependent diabetes mellitus // *Cleve. Clin. J. Med.* 1993. V. 60. P. 473–478.
24. 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. V. 1. N 3. P. 157–160.
25. Stern R.C., Mayes J.T., Weber F.L.Jr. et al. Restoration of exocrine pancreatic function following pancreasliver-kidney transplantation in a cystic fibrosis patient // *Clin. Transplant.* 1994. V. 8. P. 1–4.
26. Fridell J.A., Vianna R., Kwo P.Y. et al. Simultaneous liver and pancreas transplantation in patients with cystic fibrosis // *Transplant Proc.* 2005. V. 37. N 8. P. 3567–3569.
27. Suárez F., Otero A., Quintela J. et al. Steroid-free immunosuppression for pancreas-after-liver transplantation // *Transplant Proc.* 2005. V. 37. N 9. P. 3975–3976.
28. 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. V. 12 N86 (34). P. 2421–2424.
29. Trotter J.F., Bak T.E., Wachs M.E. et al. Combined liver-pancreas transplantation in a patient with primary sclerosing cholangitis and insulin-dependent diabetes mellitus // *Transplantat.* 2000. V. 70. P. 1469–1471.
30. Sollinger H.W., Odorico J.S., Knechtle S.J. et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants // *Ann. Surg.* 1998. V. 228. P. 284–296.
31. 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. V. 35. P. 1176–1178.
32. Calne R.Y., Brons J.G.M. Paratopic pancreas transplantation. In: Groth CG, ed. *Pancreatic Transplantation.* Philadelphia: Saunders, 1988. P. 169.
33. Pirenne J., Deloose K., Coosemans W. et al. Combined 'En Bloc' Liver and Pancreas Transplantation in Patients with Liver Disease and Type 1 Diabetes Mellitus // *Am. J. Transplantat.* 2004. V. 4. P. 1921–1927.
34. Humar A., Khwaja K., Ramcharan T. et al. Chronic rejection: The next major challenge for pancreas transplant recipients // *Transplantat.* 2003. V. 76. P. 918–923.
35. Calne R.Y., Sells R.A., Pena J.R. et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts // *Nat.* 1969. V. 223. P. 472–476.
36. Johnston T.D., Ranjan D. Transplantation of the liver combined with other organs // *Hepatogastroenterol.* 1998. V. 45. P. 1387–1390.
37. Benedetti E., Pirenne J., Troppmann C. et al. Combined liver and kidney transplantation // *Transplant, Int.* 1996. V. 9. P. 486–491.
38. Wang C., Sun J., Wang L. et al. Combined liver and pancreas transplantation induces pancreas allograft tolerance // *Transplant, Proc.* 1997. V. 29. P. 1145–1146.
39. Wang C., Sun J., Li L. et al. Conversion of pancreas allograft rejection to acceptance by liver transplantation // *Transplantat.* 1998. V. 65. P. 188–192.
40. Abu-Elmagd K., Reyes J., Bond G. et al. Clinical intestinal transplantation: A decade of experience at a single center // *Ann. Surg.* 2001. V. 234. P. 404–416.
41. Abu-Elmagd K., Reyes J., Todo S. et al. Clinical intestinal transplantation: New perspectives and immunological considerations // *J. Am. Coll. Surg.* 1998. V. 186. P. 512–525.
42. Pirenne J., Benedetti E., Dunn D.L. Graft-versus-host responses. Clinical and biological relevance after transplantation of solid lymphoid organs // *Transplant. Rev.* 1996. V. 10. P. 46–68.
43. Pirenne J., Nakhleh R., Dunn D.L. Graft-versus-host disease after multiorgan transplantation in the rat // *J. Surg. Res.* 1991. V. 50. P. 622–628.
44. 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 // *Lanc.* 1979. V. 2. P. 1033–1036.