

ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ С АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТРИАТ) КАК СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА: АНАЛИЗ ПЕРВОГО ОПЫТА

DOI: 10.17691/stm2024.16.6.05
УДК 616.37–002–089.87:616.379
Поступила 01.11.2024 г.

- © **В.Е. Загайнов**, д.м.н., директор Института хирургии и онкологии¹;
зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии¹; зам. главного врача
по науке и инновациям²;
- Д.М. Кучин**, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии¹;
руководитель Центра абдоминальной хирургии³;
- А.В. Кашина**, к.б.н., зав. лабораторией регенеративной медицины
НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;
- Л.А. Луговая**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней¹;
- Н.В. Заречнова**, к.м.н., начальник Центра анестезиологии-реанимации²;
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии¹;
- Т.А. Галанина**, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных
с сочетанной травмой³;
- Н.У. Наралиев**, ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии¹;
- Я.И. Колесник**, ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии¹;
- Е.А. Васильчикова**, лаборант лаборатории регенеративной медицины
НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;
- П.С. Ермакова**, лаборант лаборатории регенеративной медицины
НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;
- Е.М. Загайнов**, врач-специалист по рентгеноэндоваскулярным диагностике
и лечению Клинической больницы №1⁴;
- Ю.А. Кучерявый**, к.м.н., доцент, зав. гастроэнтерологическим отделением⁵;
- А.Ю. Богомолова**, лаборант лаборатории регенеративной медицины
НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;
- А.Л. Потапов**, лаборант лаборатории оптической когерентной томографии
НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;
- И.Ю. Широкова**, к.м.н., руководитель отдела лабораторных исследований
НИИ профилактической медицины¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;

²Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, ул. Деловая, 11/1,
Н. Новгород, 603093;

Для контактов: Загайнов Владимир Евгеньевич, e-mail: zagainov@xmail.com

³Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ул. Родионова, 190, Н. Новгород, 603093;

⁴Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, ул. Ильинская, 14, Н. Новгород, 603109;

⁵АО «Ильинская больница», М-9, 26-й км, Красногорск, Московская область, 143421

Хронический панкреатит (ХП) является достаточно распространенным заболеванием и достигает в России до 30 новых случаев на 100 000 человек, за рубежом — 9,6 случаев на 100 000 в год. Идиопатический панкреатит, связанный с генетическими мутациями, занимает второе место по частоте. При неэффективности консервативной терапии рассматривается возможность хирургического вмешательства. Тотальная панкреатэктомия снижает болевой синдром, но приводит к панкреатогенному сахарному диабету. В случаях наследственного панкреатита, вызванного мутациями в генах *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, панкреатэктомия становится целесообразной, в том числе для профилактики развития рака поджелудочной железы.

Технология выделения островков Лангерганса из удаленной поджелудочной железы и их аутотрансплантация (total pancreatectomy with islet autotransplantation, TPIAT) расширяют возможности лечения. В России подобные операции пока не проводятся.

Цель исследования — оценка эффективности тотальной панкреатэктомии с последующим восстановлением толерантности к глюкозе при лечении больных с хроническим генетически детерминированным болевым панкреатитом.

Материалы и методы. Два пациента с хроническим болевым панкреатитом с генетическими мутациями *SPINK1* и *PRSS1* прошли обследование и получили хирургическое лечение в объеме тотальной панкреатэктомии. Из удаленных желез были выделены островки и имплантированы в печень. Послеоперационный мониторинг включал оценку качества жизни и интенсивности болевого синдрома с помощью опросников, а также определение уровня гликемии.

Результаты. После тотальной панкреатодуоденэктомии и аутотрансплантации наблюдались значительное снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни. Отмечена низкая функция трансплантированных островков, связанная с их недостаточным количеством, что потребовало введения экзогенного инсулина.

Заключение. Представленный опыт демонстрирует эффективность TPIAT в лечении хронического панкреатита, что может стать основой для дальнейших исследований и внедрения данной технологии в отечественную клиническую практику.

Ключевые слова: хронический панкреатит; мутации генов *SPINK1* и *PRSS1*; поджелудочная железа; панкреатэктомия; островки Лангерганса; панкреатогенный диабет.

Как цитировать: Zagainov V.E., Kuchin D.M., Kashina A.V., Lugovaya L.A., Zarechnova N.V., Galanina T.A., Naraliev N.U., Kolesnik Y.I., Vasilchikova E.A., Ermakova P.S., Zagaynov E.M., Kucheryavy Yu.A., Bogomolova A.Yu., Potapov A.L., Shirokova I.Yu. Total pancreatectomy with islet autotransplantation (TPIAT) as a technique to treat chronic idiopathic pancreatitis: early experience analysis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024; 16(6): 44, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.6.05>

English

Total Pancreatectomy with Islet Autotransplantation (TPIAT) as a Technique to Treat Chronic Idiopathic Pancreatitis: Early Experience Analysis

V.E. Zagainov, MD, DSc, Director of the Institute of Surgery and Oncology¹;

Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology¹;

Deputy Chief Physician for Science and Innovation²;

D.M. Kuchin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantology¹;

Head of the Center for Abdominal Surgery³;

A.V. Kashina, PhD, Head of the Regenerative Medicine Laboratory, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;

L.A. Lugovaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology and Internal Medicine¹;

N.V. Zarechnova, MD, PhD, Head of the Anesthesiology and Resuscitation Center²; Assistant, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology¹;

T.A. Galanina, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Patients with Combined Trauma³;

N.U. Naraliev, Assistant, Department of Faculty Surgery and Transplantology¹;

Y.I. Kolesnik, Assistant, Department of Faculty Surgery and Transplantology¹;

E.A. Vasilchikova, Laboratory Assistant, Regenerative Medicine Laboratory, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;

P.S. Ermakova, Laboratory Assistant, Regenerative Medicine Laboratory, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;

E.M. Zagaynov, Specialist in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Hospital No.14;
Yu.A. Kucheryavy, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Gastroenterology Department⁶;
A.Yu. Bogomolova, Laboratory Assistant, Regenerative Medicine Laboratory,
 Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;
A.L. Potapov, Laboratory Assistant, Optical Coherence Tomography Laboratory,
 Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;
I.Yu. Shirokova, PhD, Head of the Laboratory Research Department, Research Institute
 of Preventive Medicine¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia;

⁴Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, 14 Ilyinskaya St., Nizhny Novgorod, 603109, Russia;

⁵Ilyinskaya Hospital, M-9, 26th km, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

Chronic pancreatitis (CP) is a quite common disease with an annual incidence of up to 30 new cases per 100,000 persons in Russia, and 9.6 cases per 100,000 persons abroad. Idiopathic pancreatitis associated with genetic mutations ranks second in frequency. When conservative therapy is ineffective, surgical intervention is considered. Total pancreatectomy reduces pain, but leads to pancreatogenic diabetes mellitus. In case of hereditary pancreatitis caused by mutations in the *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* genes, pancreatectomy becomes advisable, including for prevention of pancreatic cancer.

Isolation of Langerhans islets from the excised pancreas and their autotransplantation (total pancreatectomy with islet autotransplantation, TPIAT) provides additional treatment options. Such surgical interventions are not performed in Russia as of yet.

The aim of the study was to assess the effectiveness of total pancreatectomy followed by restoration of glucose tolerance in treatment of patients with chronic genetically determined pain pancreatitis.

Materials and Methods. Two patients with chronic pain pancreatitis with the *SPINK1* and *PRSS1* genetic mutations were examined and underwent surgical total pancreatectomy. Islets were isolated from the excised glands and implanted into the liver. Postoperative follow-up included an assessment of quality of life and pain intensity based on questionnaires, as well as determination of the glycemic level.

Results. Following total pancreatoduodenectomy and autotransplantation, a significant decrease in pain and an improvement in quality of life were noted. Transplanted islets' function was reduced, due to their insufficient number, which required administration of exogenous insulin.

Conclusion. The described experience demonstrates the TPIAT effectiveness in treatment of chronic pancreatitis, which can become a basis for further research and introduction of the technique into domestic clinical practice.

Key words: chronic pancreatitis; the *SPINK1* and *PRSS1* gene mutations; pancreas; pancreatectomy; islets of Langerhans; pancreatogenic diabetes.

Введение

Распространенность хронического панкреатита (ХП) в России достигает до 30 новых случаев на 100 000 человек [1], в мире — 9,6 случаев на 100 000 в год [2]. Идиопатический панкреатит является вторым по частоте и обусловлен в основном генетическими причинами — ассоциирован с мутациями в генах *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* и *CTRC* [3, 4].

Комплексная лекарственная терапия пациентов с ХП зачастую неэффективна. В особо тяжелых случаях возникает необходимость применения препаратов опиоидного ряда, которые при длительном приеме приводят к тяжелым побочным эффектам [5]. Согласно современным клиническим рекомендациям, при неэффективности консервативной терапии рассматривается вопрос об оперативном лечении. Резекционные или дренирующие вмешательства не показаны при отсутствии расширения главного панкреатического протока и тотальном фиброзе ткани

поджелудочной железы без наличия в ней очаговой патологии [6, 7]. Тотальная панкреатэктомия в этих ситуациях эффективна для снижения уровня болевого синдрома, но приводит к развитию панкреатогенного сахарного диабета. Хирургу сложно решиться на эту операцию без достаточного основания.

При доказанном идиопатическом наследственном панкреатите и выявленных мутациях в генах *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* или *CTRC* панкреатэктомия становится обоснованной, особенно при угрозе развития протоковой аденокарциномы [8,9].

Выделение островков Лангерганса (ОЛ) из удаленной поджелудочной железы и их последующее введение пациенту значительно расширило возможности применения панкреатэктомии. Панкреатэктомия с аутотрансплантацией островков поджелудочной железы (total pancreatectomy with islet autotransplantation, TPIAT) наиболее эффективна при лечении пациентов с наследственным панкреатитом [10, 11]. TPIAT активно применяется в педиатрической практике,

поскольку операцию следует проводить как можно раньше, до развития фиброза железы, что существенно влияет на получаемую дозу и качество островков. Абсолютное большинство зарубежных центров демонстрируют нулевую летальность после операции; при общем анализе она не превышает 1% [12]. Результаты подобных вмешательств оцениваются с учетом изменений качества жизни, включая устранение болевого синдрома и снижение потребности в опиоидах. Кроме того, важным аспектом ТРИАТ является профилактика гипогликемий [13]. Достижение инсулинонезависимости при этом не является самоцелью.

Несмотря на стойкую тенденцию к увеличению числа подобных оперативных вмешательств за рубежом, в России такой опыт отсутствует. В представленной работе продемонстрирован первый опыт тотального удаления поджелудочной железы как источника стойкого болевого синдрома с последующей аутотрансплантацией ОЛ для лечения наследственного ХП.

Цель исследования — оценка эффективности тотальной панкреатэктомии с последующим восстановлением толерантности к глюкозе при лечении больных с хроническим генетически детерминированным болевым панкреатитом.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол №10 от 24 июня 2022 г.) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение лечения в объеме тотальной панкреатэктомии и последующей аутотрансплантации ОЛ.

Исследование состояло из нескольких этапов.

Обследование пациента. На этом этапе проводили комплексное обследование, включая общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, генетические тесты, определение базальных уровней инсулина и С-пептида, а также тестирование на толерантность к глюкозе.

Хирургический этап. Панкреатэктомию выполняли в объеме пилоруссохраняющей тотальной панкреатодуоденэктомии, так как задачей являлось полное удаление паренхимы поджелудочной железы, что не подразумевает сохранение двенадцатиперстной кишки ввиду нарушения ее кровоснабжения. Особенностью панкреатэктомии было максимально длительное сохранение кровоснабжения железы в процессе операции. Артерии пересекались непосредственно перед изъятием железы. Операция завершалась стандартной реконструкцией на одной петле с установкой дренажей. Параллельно проводилась процедура *back table*.

Процедура *back table*. Панкреатодуоденальный

комплекс помещали в емкость с холодным физиологическим раствором (+4°C) со льдом. Двенадцатиперстную кишку отделяли от поджелудочной железы (рис. 1); небольшой фрагмент железы брали для гистологического исследования. Затем поджелудочную железу пересекали по перешейку. Визуализировался панкреатический проток, в проксимальной и дистальной частях которого фиксировали катетеры из поливинилхлорида. В катетер вводили раствор Кустодиола под давлением (рис. 2). Железу после промывки

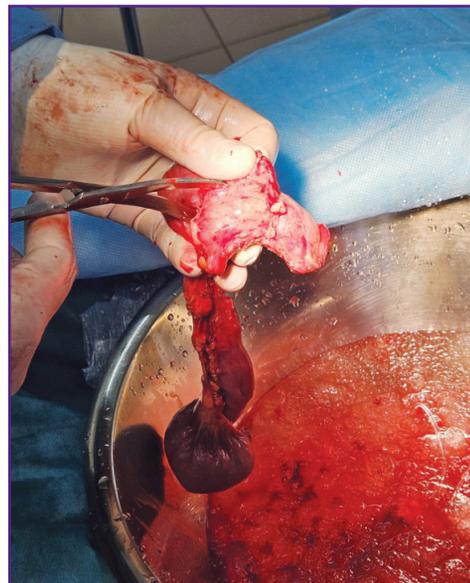


Рис. 1. Отделение двенадцатиперстной кишки от поджелудочной железы



Рис. 2. Введение Кустодиола в проксимальную и дистальную части поджелудочной железы через катетеры

помещали в стерильный транспортировочный термоконтейнер с раствором Кустодиола. Термоконтейнер с железой в кратчайшие сроки доставляли в клеточную лабораторию.

Клеточный этап. Выделение островков Лангерганса. Выделение ОЛ проводили в соответствии с описанным нами ранее протоколом [14] с небольшими модификациями. Выделенные островки поддерживали в культуральной среде RPMI (Gibco, Великобритания) с низким уровнем глюкозы с добавлением L-глутамин (0,58 мг/мл; «ПанЭко», Россия), 10% аутологичной сыворотки человека, антибиотика-антимикотика (Antibiotic-Antimycotic X100; Thermo Scientific, США) при температуре 37°C и 5% CO₂. Перед трансплантацией островки отмывали от культуральной среды и помещали в инфузионный пакет для отправки в клинику.

Для подтверждения принадлежности очищенных клеток к ОЛ и оценки чистоты итогового препарата проводили окрашивание дитизоном (к 0,5 мл суспензии ОЛ добавляли 20 мкл свежеприготовленного 1% раствора дитизона). Визуализацию чистоты ОЛ осуществляли под микроскопом Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия), подсчитывая процент окрашенных ОЛ относительно общего числа клеточных скоплений.

Для оценки жизнеспособности выделенных островковых клеток проводили окрашивание трипановым синим (к 800 мкл суспензии ОЛ добавляли 200 мкл 0,4% раствора трипанового синего). Жизнеспособность определяли под микроскопом Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия) путем подсчета процента неокрашенных клеток ОЛ относительно всех клеток.

С целью оценки бактериальной обсемененности отбирали пробу клеточной суспензии ОЛ (1 мл) и передавали ее в бактериологическую лабораторию для анализа.

Гистологическое исследование. Биоптат поджелудочной железы (~1 см³) фиксировали в формалине и заливали в парафин. Срезы поджелудочной железы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу.

Иммунофлуоресцентное окрашивание выполняли на срезах толщиной 4 мкм. Иммунофлуоресцентное двойное окрашивание проводили с использованием первичных моноклональных антител к глюкагону (1:100; Invitrogen, США) и моноклональных антител к инсулину (1:100; Invitrogen, США) в течение 12 ч при 4°C. Ядра клеток контрастно окрашивали DAPI (1:1000; BioLegend, США) в соответствии с протоколом производителя. Каждую эндокринную экспрессирующую клетку визуализировали с помощью конфокального микроскопа LSM 880 (Carl Zeiss, Германия) и анализировали с использованием программного обеспечения ImageJ 1.43i (NIH, США). Данные представляли в виде средних значений ± SEM, отражающих дисперсию в пределах островков для каждого образца.

Ауто трансплантация островков Лангерганса.

Островки вводили в воротную вену, используя различные методики. Общим был прямой доступ в воротную вену с постоянным прямым мониторингом портального давления. Повышения давления более 16 мм рт. ст. во время введения не отмечено. В первом клиническом случае применяли рентгенохирургический метод для введения островков через чрескожный и чреспеченочный доступ в воротную вену; во втором — введение островков в портальный кровоток осуществляли интраоперационно путем имплантации катетера в воротную вену через ее ветвь. Инвазию взвеси ОЛ в портальный кровоток предвзяли введением гепарина из расчета 50 МЕ/кг массы тела для профилактики активации свертывания крови и системы комплемента, что в свою очередь может приводить к повреждению островков [15].

Эндокринология. Для оценки эндокринной функции до операции проводили тест толерантности к глюкозе (ГТТ), а также исследовали базальные уровни секреции инсулина и С-пептида. На протяжении всего периода госпитализации осуществляли непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) системой FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция). Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде гликемию контролировали с помощью НМГ, а также глюкометра ежечасно и анализа глюкозы плазмы 1 раз в 4–6 ч. При выявлении гликемии выше 8 ммоль/л инициировали инсулинотерапию. Во время первого и второго этапов операции (панкреатэктомии и введения ОЛ), а также в раннем послеоперационном периоде проводили непрерывную внутривенную инфузию инсулина (НВИИ) с помощью инфузomата по протоколу, предложенному G.P. Forlenza и коллегами [16], а также протоколу А.Н. Лебедевой и В.А. Вишневого [17]. Целевыми значениями гликемии считали 5,6–6,7 ммоль/л. Через 4–6 дней пациентов переводили на подкожную базис-болюсную терапию инсулином. Для оценки функционального состояния имплантированных островков исследовали уровень базального С-пептида.

После введения островков в воротную вену возникает мгновенная опосредованная воспалительная реакция в крови, вследствие чего часть трансплантированных островков погибает [14]. Для минимизации потерь проводится иммуносупрессивная терапия препаратами противовоспалительного действия: ингибитором фактора некроза опухоли альфа (этанерцепт, 50 мг в/в за 1 ч до трансплантации, затем 25 мг п/к на 3, 7 и 10-й дни после трансплантации) и антагонистом рецепторов IL-1 (анакинра, 100 мг п/к в день трансплантации и далее по 100 мг п/к в течение 7 дней).

Оценка болевого синдрома. До и после процедуры ТРАТ проводили оценку болевого синдрома и качества жизни. Для этой цели пациентам дважды предлагалось заполнить следующие опросники: визуальная аналоговая шкала (ВАШ); опросник боли Мак-

Гилла, где оценивали ранговый индекс боли общий (РИБ), сенсорный РИБ (сРИБ), аффективный РИБ (аРИБ), эвалюативный РИБ (эРИБ) и индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД); краткий опросник боли с оценкой индекса тяжести боли (pain severity index — PSI) и индекса интерференции/воздействия (pain interference index — PII); а также опросник качества жизни SF-36 для исследования параметров физического функционирования (PF); ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP); интенсивности боли (BP); общего состояния здоровья (GH); жизненной активности (VT); социального функционирования (SF); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE); психического здоровья (MH); суммарных показателей физического (PHs) и психического здоровья (MHs).

Результаты

Клинический случай 1. Пациентка 19 лет с жалобами на боли в эпигастрии опоясывающего характера, тошноту, запоры. Из анамнеза: ХП в течение 10 лет. Первый приступ со стационарным лечением в 2015 г., после этого — неоднократные госпитализации в стационары в связи с выраженным болевым синдромом (каждые 3 мес). По результатам спиральной компьютерной томографии и эндоскопического УЗИ: кальцинаты в фиброзированной паренхиме поджелудочной железы, главный панкреатический проток незначительно расширен — до 3–4 мм (рис. 3, 4). В 2023 г. неоднократно проводили стентирование главного и добавочного панкреатических протоков; после этого болевой синдром, со слов пациентки, усиливался.

В 2022 г. пациентка потеряла около 12 кг массы тела за полгода, из-за чего развилась вторичная аменорея; в 2023 г. — частично набрала потерянную массу тела.

В декабре 2023 г. в связи с выраженным болевым синдромом выполнена диагностическая лапароскопия (подозрение на перфорацию полого органа). При генетическом дообследовании обнаружена гомозиготная мутация с.101A>G(p/Asn34Ser) гена *SPINK1*.

Исследование эндокринной функции поджелудочной железы до операции не выявило нарушений гликемии. По результатам ГТТ гликемия натощак составляла 5,2 ммоль/л, через 1 ч после нагрузки глюкозой — 6,91 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой — 3,32 ммоль/л. Базальные уровни инсулина и С-пептида также были в пределах нормальных значений — 6,65 мкЕД/мл и 1,42 нг/мл соответственно. Гликированный гемоглобин до операции — 4,19%. Индекс НОМА1 составил 48,9 и соответствовал нормальной функции

β-клеток; НОМА1-IR — 1,54 и соответствовал нормальной чувствительности к инсулину. При этом индекс QUICKI, равный 0,36, указывал на наличие ранней инсулинорезистентности.

Инструментальные методы исследований (КТ органов грудной клетки, ЭФГДС, УЗИ, ЭКГ, КТ брюшной полости с в/в контрастированием) отклонений не выявили.

Пациентка была включена в исследование 05.04.2024 г. с диагнозом «наследственный кальцифицирующий панкреатит (гомозиготная мутация

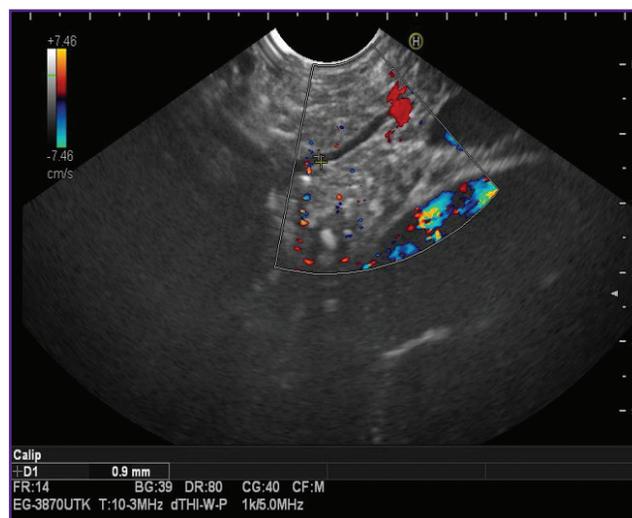


Рис. 3. Эндоскопическое ультразвуковое исследование поджелудочной железы: обнаружены кальцинаты в паренхиме

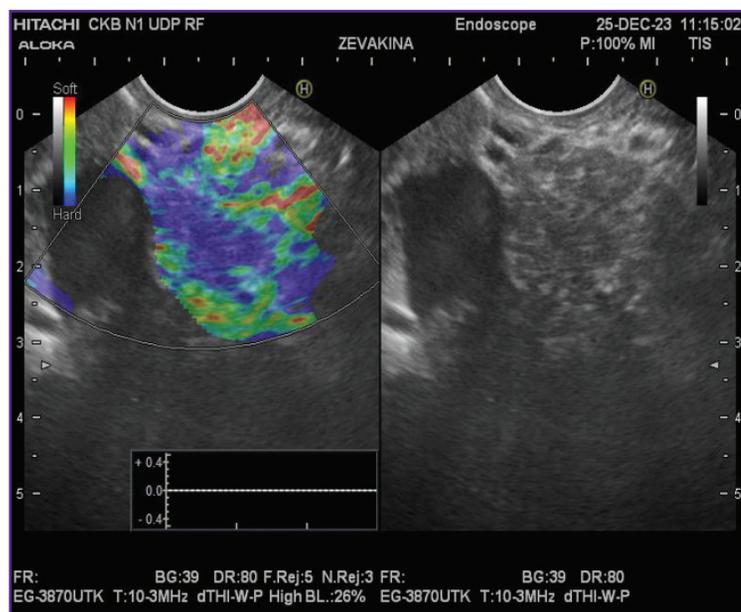


Рис. 4. Эндоскопическое ультразвуковое исследование, эластометрия поджелудочной железы: наблюдаются широкие поля фиброза паренхимы

с.101A>G гена *SPINK1*), клинический фенотип — рецидивирующий острый панкреатит».

Тотальная панкреатодуоденэктомия выполнена 09.10.2024 г. согласно описанному выше протоколу.

Скорость введения инсулина при НВИИ составила 0,5 [0,2; 1,2] ЕД/ч. Суточная доза инсулина в интраоперационном периоде — 20 [18; 22] ЕД/сут. Гликемия — 6,2 [5,4; 7,4] ммоль/л. НВИИ проводили в течение первых 6 дней.

Внутрипортальное введение взвеси островков проведено 10.10.2024 г. под комбинированным обезболиванием (непосредственная локальная анестезия и местная анестезия 0,5% раствором новокаина, 20 мл). Под контролем УЗИ иглой CHIVA 20 G через 8-е межреберье справа по передней аксиллярной линии выполнена пункция сегментарной ветви воротной вены правой доли печени. Портография показала, что портальный кровоток не компрометирован. По проводнику в просвет воротной вены, в зоне спленомезентериального соустья, устанавливали гидрофильный армированный интродьюсер Flexof 5 Fr (COOK Medical, Ирландия). Вводили гепарин в дозе 3500 ЕД. Выполнена манометрия в системе воротной вены (среднее давление составило 13–15 мм рт. ст.). Далее со скоростью 400 мл/ч в течение 30 мин проводили последовательную инфузию 200 мл суспензии островковых клеток. Выполнена контрольная манометрия в бассейне воротной вены (давление составило 16–17 мм рт. ст.). На контрольной портографии кровотока не компрометирован. С целью гемостаза осуществляли пломбировку пункционного канала пеной из гемостатической губки. Через 15 мин после удаления интродьюсера, по данным УЗИ, в области печени и брюшной полости не определялись гематомы и свободная жидкость.

Послеоперационный период осложнился явлениями механической желтухи, развившейся на фоне сужения гепатикоюноанастомоза. Выполнено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-флюоро-навигацией. Через 4 дня проведена замена наружной холангиостомы на наружно-внутреннюю. На 20-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай 2. Пациентка 28 лет. Из анамнеза: ХП в течение 23 лет. Первый приступ со стационарным лечением в 5 лет, в последующем неоднократные госпитализации до 4 раз в год. В 2022 и 2023 гг. проводились эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и эндоскопическая папилосфинктеротомия, которые привели к минимальному положительному эффекту. За 2024 г. было 4 госпитализации в стационар с приступами острого панкреатита. При генетическом исследовании в гене *PRSS1* обнаружен полиморфизм R122H в гетерозиготной форме, что свидетельствует о бесперспективности консервативной терапии и высоком риске малигнизации. Пациентка постоянно принимала Эрмиталь до 150 000 ЕД/сут, Дюспаталин, Гептор,

Разо, Даларгин. Частые, интенсивные боли купировала приемом анальгетиков и Октреотида.

По результатам ГТТ уровень гликемии натощак составил 5,34 ммоль/л, через 2 ч — 8,01 ммоль/л. Данные уровни гликемии указывают на исходное наличие нарушения толерантности к глюкозе. Предоперационные уровни инсулина и С-пептида были в пределах нормы — 15,64 мкЕД/мл и 1,7 нг/мл соответственно. Гликированный гемоглобин — 4,81%. Индекс HOMA1 до операции составил 170, что соответствует нормальной функции β-клеток. На наличие инсулинорезистентности указывали значения HOMA1-IR — 3,71 и QUICKI — 0,31.

Пациентка была включена в исследование 16.09.2024 г. с диагнозом «наследственный панкреатит, болевая форма (гетерозиготная мутация гена *PRSS1*) непрерывно рецидивирующего течения (7 и более обострений в год с 2001 по 2024 гг.)».

Эндоскопическая папилосфинктеротомия проведена 5.04.2022 г. и 30.11.2023 г.

Оперативное лечение выполнено 18.09.2024 г. в объеме тотальной дуоденопанкреатэктомии по описанной выше методике. Внутрипортальное введение островков — 19.09.2024.

Была проведена релапаротомия с удалением послеоперационных швов. Визуализирована ветвь средней ободочной вены; выполнена ее канюляция катетером Fr7, проведенным в просвет воротной вены. Введено 3500 ЕД гепарина. Выполнена манометрия в системе воротной вены (среднее давление составило 13 мм рт. ст.). Затем в течение 30 мин со скоростью 400 мл/ч проведена последовательная инфузия 200 мл суспензии островковых клеток. Каждые 10 мин осуществляли манометрию в бассейне воротной вены; при контрольной манометрии давление составило 13–15 мм рт. ст. Рана ушита.

В послеоперационном периоде отмечены явления гастростаза, скорректирована нутритивная поддержка. На 14-е сутки наблюдалась положительная динамика в виде полного купирования явлений гастростаза. На 19-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Эндокринология. Скорость инсулина при НВИИ составила 0,5 [0,2; 1,2] ЕД/ч — клинический случай 1 и 1,0 [0,5; 1,5] ЕД/ч — клинический случай 2. Суточная доза инсулина в интраоперационном периоде — 20 [18; 22] и 20 [18; 35] ЕД/сут соответственно. Медиана гликемии — 6,2 [5,4; 7,4] и 7,7 [6,0; 8,7] ммоль/л. Непрерывная инфузия инсулина проводилась в течение первых 5–6 дней. Примечательно, что в первом случае при контроле гликемии с помощью системы FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция) в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде часто фиксировался низкий уровень сахара крови, что не было подтверждено исследованием капиллярной и венозной крови. Это заставило отказаться от НМГ в первые дни после операции и использовать для оценки гликемии глюкометр. Вероятно, это

Таблица 1

Данные лабораторных исследований эндокринной функции поджелудочной железы и потребности в инсулине в динамике у пациентки 1 до и после TRIAT

Показатель	До операции	Ранний послеоперационный период	Через 1 мес после операции	Через 3 мес после операции	Норма
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,2	5,9 [5,3; 6,6]*	6,6 [5,5; 7,5]*	5,2 [5,1; 6,7]*	3,0–6,4
Суточный уровень гликемии	—	6,2 [5,4; 7,4]*	6,7 [5,2; 8,2]*	5,2 [5,0; 7,2]*	—
С-пептид, нг/мл	1,42	0,02	0,025	0,02	1,1–4,4
Инсулин, мкЕД/мл	6,65	—	—	—	2,6–24,9
Гликированный гемоглобин, %	4,19	—	—	5,1	0–6
Потребность в инсулине, ЕД/кг	—	0,19–0,42	0,39–0,47	0,42–0,47	—

* данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

может быть обусловлено известными артефактами [18], а также нарушением периферического кровообращения в раннем послеоперационном периоде и, соответственно, сопровождаться низкими значениями гликемии в интерстициальной жидкости. Во втором случае не наблюдалось различий между показаниями FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция) и глюкометром, что позволило значимо сократить использование глюкометра и эффективно оценивать колебания гликемии, а также подбирать дозы инсулина с помощью НМГ.

У обеих пациенток на 3-и послеоперационные сутки была диагностирована кетонурия (0,5 ммоль/л), связанная с недостаточностью питания в раннем послеоперационном периоде (табл. 1), которая была купирована внутривенным ведением 5% раствора глюкозы.

После перевода пациенток на базис-болюсную терапию инсулином начальная потребность в инсулине при поддержании нормогликемии составила 0,19 и 0,28 ЕД/кг для первого и второго случая соответственно. При расширении диеты у первой пациентки в течение 1-го месяца потребность в инсулине увеличилась до 0,42 и 0,50 ЕД/кг, а через 6 мес составляла 0,47–0,50 ЕД/кг. Дозы болюсных инъекций инсулина во время утреннего приема пищи рассчитывали в соотношении 1 ХЕ:1,5 ЕД, в обед и ужин — 1 ХЕ:1 ЕД. Обе пациентки были обучены правилам подбора и корректировки доз инсулина. Графики непрерывного мониторингования глюкозы системой FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция) в период стационарного лечения представлены на рис. 5 и 6. За время пребывания в стационаре средний уровень глюкозы в первом случае составил 5,4, ммоль/л, во втором — 7,4 ммоль/л. Время в целевом диапазоне — 85 и 79% соответственно; гипогликемия в диапазоне 3,0–3,8 ммоль/л — 4%. Гипогликемий ниже 3 ммоль/л не отмечено.

Через месяц после операции при самоконтроле гликемия натощак была 6,6 [5,5; 7,5] и 7,7 [5,0;

8,8] ммоль/л, через 2 ч после еды достигала 5,2 [5,0; 7,2] и 7,9 [6,4; 9,4] ммоль/л соответственно для первой и второй пациенток. Однако, по данным FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция), у второй пациентки через 6 мес после TRIAT средний уровень гликемии составлял 10,3 ммоль/л, а время в целевом диапазоне — 47%. Данный факт может указывать на необходимость повторного обучения пациента, в том числе в школе диабета, а также служить основанием для постановки вопроса о назначении помповой инсулинотерапии.

Уровни базального С-пептида в динамике после первого и второго этапов операции в обоих случаях оставались ниже нормы и составили 0,01 и 0,02 нг/мл соответственно. Данные углеводного обмена и показателей эндокринной функции поджелудочной железы 1-й пациентки в динамике представлены в табл. 1.

Была подобрана адекватная заместительная ферментная терапия Креоном в общей дозе до 250 000 и 200 000 ЕД/сут соответственно для первой и второй пациенток.

Оценка болевого синдрома. По результатам заполнения опросников для оценки динамики боли и качества жизни отмечено, что обе пациентки до операции оценивали свою боль как сильную (10 баллов по ВАШ); кроме того, индексы РИБ, сРИБ, аРИБ, эРИБ согласно опроснику Мак-Гилла, а также PSI и PII по краткому опроснику боли были высокими. Через месяц после операции пациентки практически не предъявляли жалоб на боли и отмечали улучшение качества жизни (табл. 2); все показатели опросника ВАШ, краткого опросника боли и опросника Мак-Гилла значительно снизились. При оценке качества жизни по опроснику SF-36 обращало на себя внимание улучшение значений ролевого функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования и психического здоровья в динамике после операции.

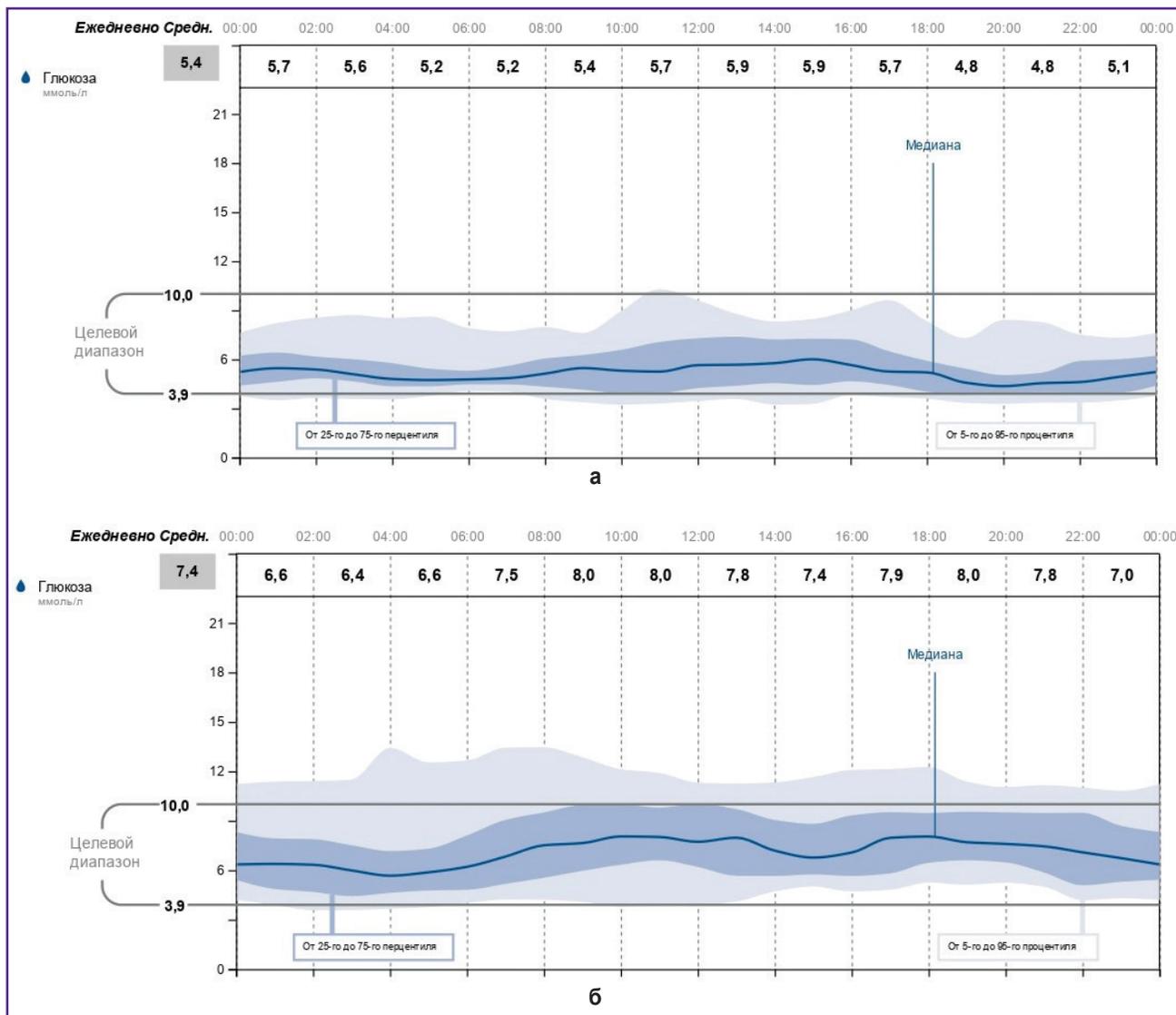


Рис. 5. Непрерывный мониторинг глюкозы системой FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция) в первые 14 дней стационарного лечения после ТРПАТ: а — клинический случай 1; б — клинический случай 2

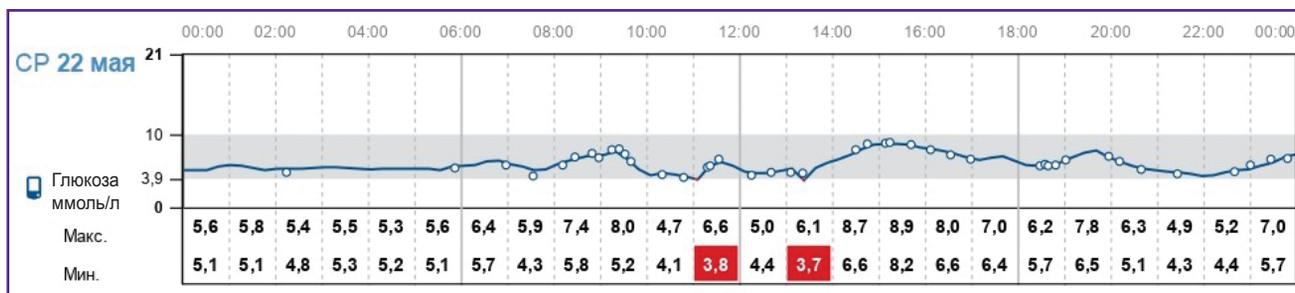


Рис. 6. График непрерывного мониторингирования глюкозы системой FreeStyle Libre 2 (Abbott, Франция) на 14-й послеоперационный день пациентки 1

Клеточный этап. Выделение островков Лангерганса. После тотальной панкреатэктомии, проведенной с использованием описанного метода, из

поджелудочных желез (141 г — пациентка 1; 80 г — пациентка 2) были успешно выделены островковые клетки человека, свободные от ацинарной ткани (рис. 7).

Таблица 2

Результаты опросников оценки болевого синдрома и качества жизни пациенток до и после ТРИАТ

Опросник	Индекс опросника	Пациентка 1		Пациентка 2	
		до операции	после операции	до операции	после операции
ВАШ		10	1	10	0
Опросник Мак-Гилла	ИЧВД	20	3	11	5
	РИБ	60	5	22	7
	сРИБ	37	4	10	6
	аРИБ	18	0	8	0
	эРИБ	5	1	4	1
Краткий опросник боли	PSI	2,5	1	8,5	2
	PII	33	2	7,6	0
SF-36	PF	90	90	25	60
	RP	0	25	75	75
	BP	41	74	22	94
	GH	25	82	50	65
	VT	25	75	10	40
	SF	37,5	87,5	50	62,5
	RE	0	33,3	67	67
	MH	36	88	64	92
	PHs	41,3	48	26,23	41,8
	MHs	26,7	49,9	43,8	50,5

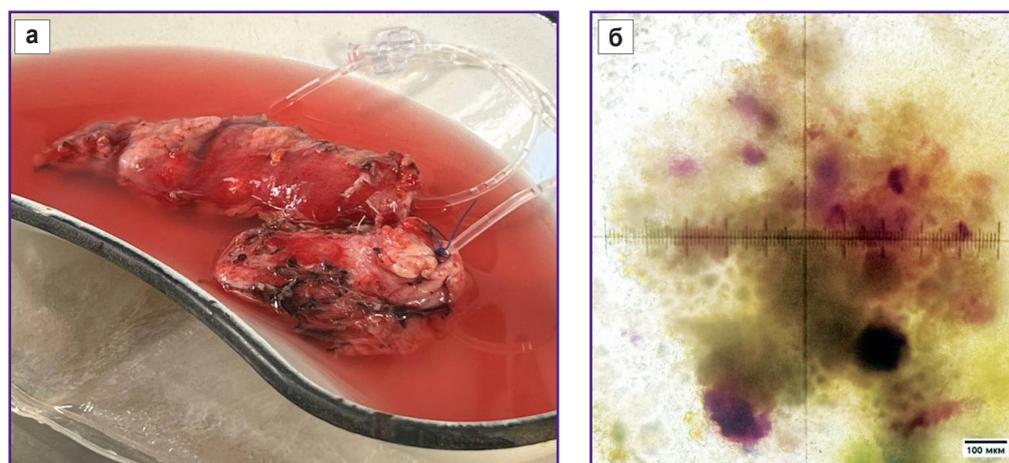


Рис. 7. Процедура ферментативного расщепления поджелудочной железы:
 а — перфузированная поджелудочная железа; б — ткань поджелудочной железы; ферментативное расщепление коллагеназой; островки Лангерганса окрашены в малиновый цвет (окрашивание дитизионом)

Для первой пациентки объем полученной клеточной суспензии составил 0,5 мл, в ней содержалось 5000 островковых эквивалентов (IEQ); для второй пациентки — 2 мл клеточной суспензии, содержащей 42 000 IEQ. Итоговое количество IEQ

для второй пациентки было выше по сравнению с первой, что может быть обусловлено менее выраженным фиброзированием поджелудочной железы. Оценка количества эквивалентов проводили, опираясь на количество и размеры островков

(табл. 3). Это количество является важным показателем для оценки качества и количества выделенных ОЛ, которые отвечают за выработку инсулина

Таблица 3

Формула для расчета количества островковых эквивалентов

Диаметр островка Лангерганса, мкм	IEQ, коэффициент преобразования
50–100	×0,167
101–150	×0,648
151–200	×1,685
201–250	×3,5
251–300	×6,315
301–350	×10,352
>350	×15,833

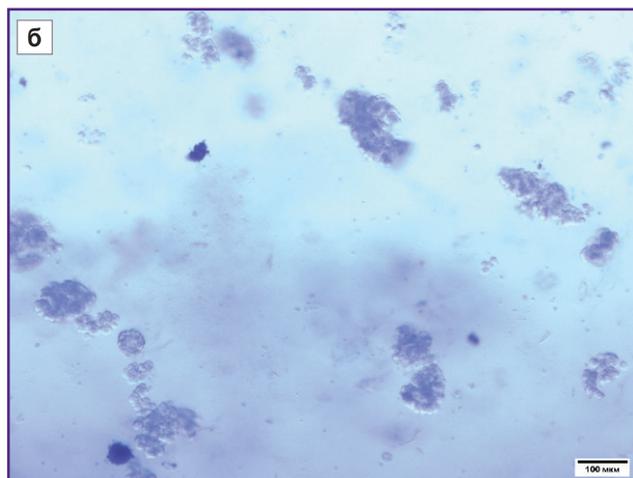
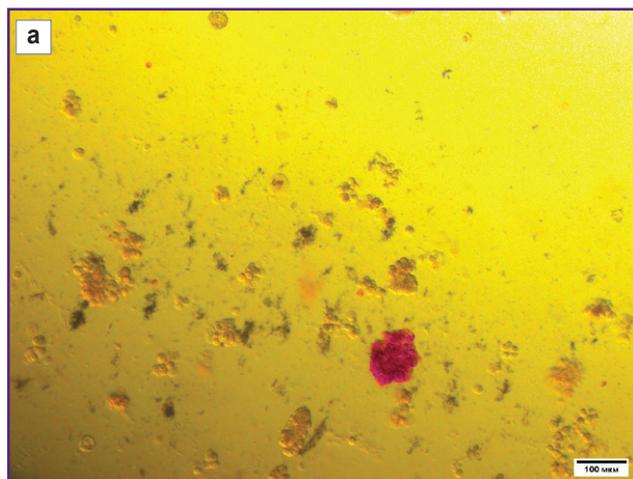


Рис. 8. Выделенные островки Лангерганса:
 а — оценка чистоты, островки окрашены дитизионом в малиновый цвет; б — оценка жизнеспособности, мертвые клетки окрашены трипановым синим в темно-синий цвет

и других гормонов, регулирующих уровень глюкозы в крови.

Итоговая чистота взвеси препаратов ОЛ составила 15%, что указывает на присутствие других клеточных компонентов в суспензии (рис. 8, а). Однако высокая выживаемость (рис. 8, б) ОЛ после выделения, составившая 95% в первом случае и 85% во втором, свидетельствует о том, что метод экстракции был эффективным и минимально травмирующим для клеток (табл. 4).

Бактериологический анализ подтвердил стерильность выделенных островков, что является критически важным фактором для их дальнейшего клинического применения.

Гистологическое исследование. Для оценки качества поджелудочной железы проведено гистологическое исследование, которое продемонстрировало картину ХП. Поджелудочная железа была представлена участками с выраженным междольковым (перилобулярным) и внутريدольковым (интралобулярным) фиброзом. Наблюдалась значительная потеря ацинарной ткани в результате атрофии и ацинарно-протоковой метаплазии (рис. 9, а). Внутридольковые протоки деформированы, эпителий протоков атрофичен, некоторые из них содержат эозинофильные белковые пробки в просвете. В областях с фиброзом присутствуют остаточные элементы в виде ОЛ, кровеносных сосудов, нервных пучков. Остаточные островки образуют группы разного размера и в среднем содержат более мелкие клетки, чем нормальные островки, что может свидетельствовать о пролиферации А- и РР-клеток при ХП [19]. В участках с сохраненной ацинарной тканью (рис. 9, б) присутствует небольшое количество ОЛ, которые имеют структуру, близкую к нормальной. Присутствует также умеренный диффузный хронический воспалительный инфильтрат.

Иммунофлуоресцентное окрашивание поджелудочной железы выявило $16,35 \pm 2,93\%$ эндокринных клеток, преимущественно в 4/10 островков, которые были бигормональными, коэкспрессируя как инсулин, так и глюкагон (рис. 10).

Таблица 4

Сравнительная характеристика выделенных островков Лангерганса

Параметр	Пациентка 1	Пациентка 2
Длительность хронического панкреатита, лет	10	23
Объем клеток, мл	0,5	2
Общее количество островковых эквивалентов	5000	42 000
Жизнеспособность, %	95	85
Чистота, %	15	15

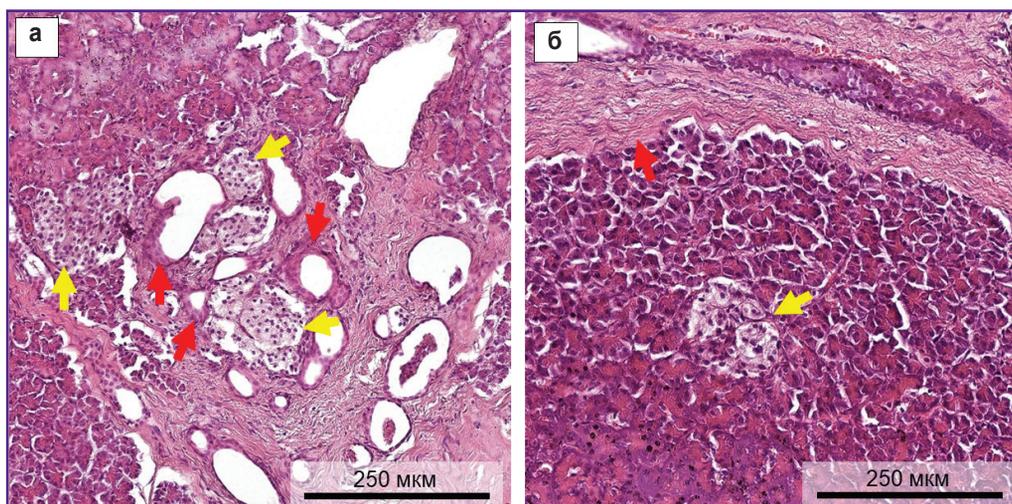


Рис. 9. Репрезентативные гистологические изображения ткани поджелудочной железы (окраска гематоксилином и эозином):

а — участок центрлобулярного фиброза с атрофией и ацинарно-протоковой метаплазией (красные стрелки); некоторые клетки в метапластических протоках содержат эозинофильные цитоплазматические гранулы, характерные для ацинарных клеток; потеря ацинарной ткани предшествует потере островков Лангерганса, которые лежат группами разного размера среди фиброза (желтые стрелки);

б — островок Лангерганса (желтая стрелка) в участке поджелудочной железы с сохранной ацинарной тканью и перилобулярным фиброзом (красная стрелка)

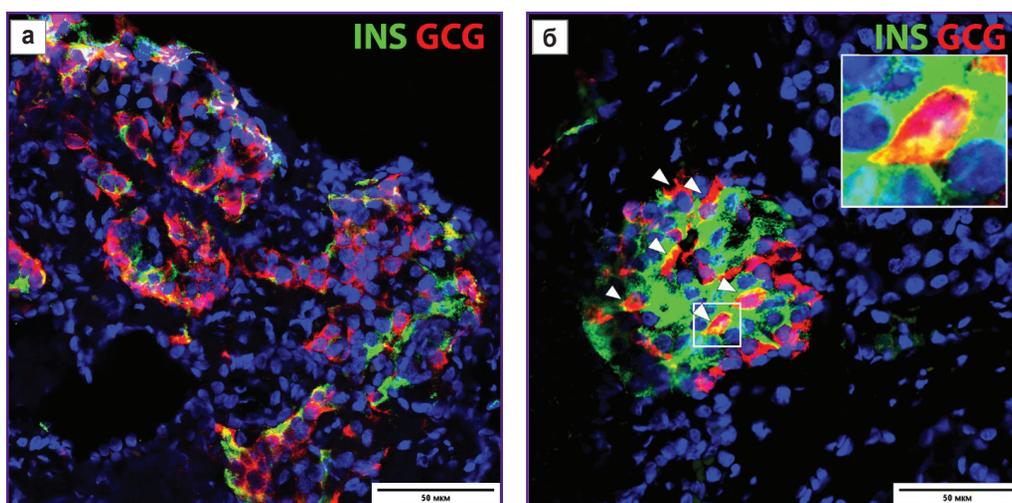


Рис. 10. Иммуногистохимическое окрашивание клеток, экспрессирующих инсулин (зеленый) и глюкагон (красный), и клеточных ядер (синий):

а — высокая концентрация островков в пораженном участке поджелудочной железы; *б* — обширная косекреция гормонов, специфичных для α - и β -клеток (наконечники стрелок указывают на бигормональные клетки)

Обсуждение

Аутопересадка ОЛ после тотальной панкреатэктомии (ТРАТ) при ХП осуществляется во многих центрах по всему миру. Отмечается тенденция к формированию high volume-центров для увеличения потоков и улучшения результатов [20,

21]. ТРАТ рекомендована при хронических болевых панкреатитах, так как достаточно безопасна, даже в случае недостижения инсулинонезависимости значительно снижает риск осложнений от резких гипергликемических состояний и существенно улучшает качество жизни [22]. При ХП получение островков и посттрансплантационная эндокринная

функция зависят от степени фиброза и перенесенных ранее операций на поджелудочной железе [23]. Следовательно, мировая тенденция к смещению технологии в педиатрическую практику выглядит логично.

Пациенты, включенные в наше исследование, имели генетически детерминированные панкреатиты тяжелого течения с вероятностью развития рака поджелудочной железы и бесперспективностью лекарственного лечения. Гомозиготная мутация гена *SPINK1* и гетерозиготная мутация гена *PRSS1* встречаются наиболее часто. Клинически у обеих пациенток заболевание характеризовалось ранним началом, необычно тяжелым и упорным течением с частыми рецидивами, что и послужило основанием для проведения углубленного исследования на наличие генетических мутаций.

Проведенные ранее выделения ОЛ в рамках наших предыдущих исследований [14] показали их функциональную состоятельность.

Аутотрансплантация ОЛ выполнялась нами как малоинвазивно, так и «открыто». В литературе не указано какой-то предпочтительной технологии. По-видимому, выбор того или иного метода является больше традицией клиники.

После выполнения процедуры ТРПАТ у обеих пациенток отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома. Незначительный болевой синдром сохранялся у них в течение первого месяца, что чаще было связано с хирургическим вмешательством и абдоминальным дискомфортом при подборе адекватных доз ферментативной заместительной терапии. Со слов пациенток, они не принимали каких-либо анальгетиков после операции, что сопоставимо с результатами зарубежных исследований [24]. Главное, что, согласно результатам опросника SF-36, у них зарегистрировано улучшение качества жизни (согласуется с данными коллег) [21]. При этом у первой пациентки наблюдалось улучшение всех параметров и это касалось общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья, тогда как у второй пациентки эти параметры возрастали, но в меньшей степени, а ролевое функционирование после операции не изменилось. Данный факт может быть связан с более длительным течением ХП во втором случае.

Наследственный/генетический панкреатит (НГП) — это особый вид ХП, который служит показанием для ТРПАТ. Известно, что у пациентов с наследственным панкреатитом или мутациями гена *PRSS1* отмечается повышенный риск развития рака поджелудочной железы. Целью ТРПАТ для таких пациентов является удаление поджелудочной железы как потенциального источника протоковой аденокарциномы.

Наследственный/генетический панкреатит вызывается мутацией в гене, кодирующем катионный трипсиноген (протеаза серин 1, или *PRSS1*) и картированном в области 7q35 длинного плеча челове-

ческой хромосомы 7. Патогенные мутации в *PRSS1* связаны с более чем 80% вероятностью рецидивирующего острого и/или хронического панкреатита, а также исключительно высоким пожизненным риском (оценивается в 40%) развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. ТРПАТ показан молодым пациентам (часто <10 лет) при первых симптомах. Таким образом, у пациентов с НГП целью ТРПАТ является не только облегчение боли и повышение качества жизни, но и снижение риска развития рака поджелудочной железы.

Обнаружена прямая зависимость между продолжительностью НГП и развитием клинической картины диабета. При сравнении пациентов с НГП и пациентов без известных генетических мутаций первые демонстрировали наличие более выраженного фиброзного изменения ткани поджелудочной железы, меньшую массу островков и значительно более низкую вероятность достижения независимости от инсулина в будущем по сравнению с негенетическими вариантами ХП. Исследование S. Chinnakotla и соавт. [25], включающее 80 пациентов с НГП, показало, что ТРПАТ у пациентов с НГП обеспечивает долгосрочное облегчение боли (90%) и сохранение функции β -клеток.

Пациенты с НГП и высоким риском развития рака поджелудочной железы должны рассматриваться на более раннем сроке для ТРПАТ, до того, как воспаление поджелудочной железы приведет к высокой степени фиброза паренхимы и потере функции ОЛ. Поэтому эти пациенты, как правило, моложе по сравнению с пациентами, перенесшими ТРПАТ по другим показаниям. Исследование M.D. Bellin и соавт. [26], включающее 64 пациента с НГП, показало, что на послеоперационный результат неблагоприятно влияли пожилой возраст и длительность заболевания. В частности, масса островков была ниже, а риск диабета выше у пожилых пациентов с длительным панкреатическим анамнезом. Это следует учитывать при консультировании подгруппы потенциальных реципиентов ТРПАТ.

Возникновение диабета при ХП связано с разрушением ОЛ под воздействием воспалительных процессов в поджелудочной железе. Уровень выработки инсулина после ТРПАТ, как правило, коррелирует с массой пересаженных островков (табл. 5) и с предоперационными анализами метаболической функции и HbA1c. Преимущественно об эффективной трансплантации сообщают при подсадке более 5000 IEQ/kg [23, 27–28], однако существуют примеры достижения инсулинонезависимости после трансплантации менее 1000 IEQ/kg [29]. Нами было проведено 2 процедуры ТРПАТ, при этом в первом случае было подсажено 83 IEQ/kg, а во втором — 553 IEQ/kg. Низкое количество подсаженных ОЛ может объяснить полученные отрицательные результаты по функции трансплантатов. Собранный и систематизированный нами информация по зависимости клинической эф-

Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anischenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A., Bagnenko S.F., Bykov M.I., Budzinskiy S.A., Buriev I.M., Vishnevskiy V.A., Galperin E.I., Glabay V.P., Goltsov V.R., Dyuzheva T.G., Karmazanovskiy G.G., Korolev M.P., Krasilnikov D.M., Kucheryavy Yu.A., Maev I.V., Maystrenko N.A., Osipenko M.F., Prudkov M.I., Simanenkov V.I., Solonitsin E.G., Fedorov A.V., Fedorov E.D., Khlynov I.B., Chikunova M.V., Shabunin A.V., Shapovalyants S.G., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2022; 32(2): 99–156, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>.

2. Xiao A.Y., Tan M.L., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., Petrov M.S. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(1): 45–55, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8).

3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Роль мутаций гена катионического трипсиногена (PRSS1-гена) в патогенезе хронического панкреатита. *Клиническая медицина* 2004; 82(10): 12–17.

Mayev I.V., Kucheryavyi Yu.A. Role of cationic trypsinogen gene (PRSSI-gene) mutations in the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Klinicheskaya meditsina* 2004; 82(10): 12–17.

4. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф., Смирнов А.В., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н., Маев И.В. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011; 7: 7–12.

Kucheryavui Y.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F., Smirnov A.V., Oganesyanyan T.S., Kazulin A.N., Maev I.V. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene N34S mutation in idiopathic chronic pancreatitis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2011; 7: 7–12.

5. Coluzzi M., Takita M., Saracino G., Rub Hakim Mohammed A., Darden C.M., Testa G., Beecherl E., Onaca N., Naziruddin B. Improved quality of life among chronic pancreatitis patients undergoing total pancreatectomy with islet autotransplantation-single center experience with large cohort of patients. *Transpl Int* 2023; 36: 11409, <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11409>.

6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Клинические рекомендации «Хронический панкреатит»*. 2020. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-pankreatit-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/>.

Ministry of Health of the Russian Federation. *Klinicheskije rekomendatsii "Khronicheskij pankreatit"* [Clinical guidelines "Chronic pancreatitis"]. 2020. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-pankreatit-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/>.

7. Whitcomb D.C.; North American Pancreatitis Study Group Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 risk/etiology checklist

with topic reviews, updates, and use primers. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10(6): e00027, <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000027>.

8. Kumar S., Ooi C.Y., Werlin S., Abu-El-Haija M., Barth B., Bellin M.D., Durie P.R., Fishman D.S., Freedman S.D., Garipey C., Giefer M.J., Gonska T., Heyman M.B., Himes R., Husain S.Z., Lin T.K., Lowe M.E., Morinville V., Palermo J.J., Pohl J.F., Schwarzenberg S.J., Troendle D., Wilschanski M., Zimmerman M.B., Uc A. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr* 2016; 170(6): 562–569, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4955>.

9. Schwarzenberg S.J., Bellin M., Husain S.Z., Ahuja M., Barth B., Davis H., Durie P.R., Fishman D.S., Freedman S.D., Garipey C.E., Giefer M.J., Gonska T., Heyman M.B., Himes R., Kumar S., Morinville V.D., Lowe M.E., Nuehring N.E., Ooi C.Y., Pohl J.F., Troendle D., Werlin S.L., Wilschanski M., Yen E., Uc A. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr* 2015; 166(4): 890–896.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.019>.

10. McEachron K.R., Bellin M.D. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic and recurrent acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34(5): 367–373, <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000458>.

11. Nathan J.D., Yang Y., Eaton A., Witkowski P., Wijkstrom M., Walsh M., Trikudanathan G., Singh V.K., Schwarzenberg S.J., Pruett T.L., Posselt A., Naziruddin B., Mokshagundam S.P., Morgan K., Lara L.F., Kirchner V., He J., Gardner T.B., Freeman M.L., Ellery K., Conwell D.L., Chinnakotla S., Beilman G.J., Ahmad S., Abu-El-Haija M., Hodges J.S., Bellin M.D. Surgical approach and short-term outcomes in adults and children undergoing total pancreatectomy with islet autotransplantation: a report from the prospective observational study of TPIAT. *Pancreatology* 2022; 22(1): 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.09.011>.

12. Bellin M.D., Beilman G.J., Sutherland D.E., Ali H., Petersen A., Mongin S., Kirchner V., Schwarzenberg S.J., Trikudanathan G., Freeman M.L., Pruett T.L., Chinnakotla S. How durable is total pancreatectomy and intraportal islet cell transplantation for treatment of chronic pancreatitis? *J Am Coll Surg* 2019; 228(4): 329–339, <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.019>.

13. Bachul P.J., Grybowski D.J., Anteby R., Basto L., Perea L., Golab K., Wang L.J., Tibudan M., Perez-Gutierrez A., Komorniczak M., Nagpal S., Lucander A., Fung J., Matthews J.B., Witkowski P. Total pancreatectomy with islet autotransplantation in diabetic and pre-diabetic patients with intractable chronic pancreatitis. *J Pancreatol* 2020; 3(2): 86–92, <https://doi.org/10.1097/jp9.0000000000000048>.

14. Загайнов В.Е., Кучин Д.М., Ермакова П.С., Васильчикова Е.А., Луговая Л.А., Наралиев Н.У., Кашина А.В. Выделение островковых клеток из поджелудочной железы после панкреатэктомии. Показания, методика, оценка результатов. *Анналы хирургической гепатологии* 2022; 27(3): 46–54, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-46-54>.

Zagainov V.E., Kuchin D.M., Ermakova P.S., Vasilchikova E.A., Lugovaia L.A., Naraliev N.U., Kashina A.V.

- Islet isolation from the pancreas after pancreatectomy. Indications, methodology, evaluation of results. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2022; 27(3): 46–54, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-46-54>.
15. Bennet W., Sundberg B., Groth C.G., Brendel M.D., Brandhorst D., Brandhorst H., Bretzel R.G., Elgue G., Larsson R., Nilsson B., Korsgren O. Incompatibility between human blood and isolated islets of Langerhans: a finding with implications for clinical intraportal islet transplantation? *Diabetes* 1999; 48(10): 1907–1914, <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.10.1907>.
16. Forlenza G.P., Chinnakotla S., Schwarzenberg S.J., Cook M., Radosevich D.M., Manchester C., Gupta S., Nathan B., Bellin M.D. Near-euglycemia can be achieved safely in pediatric total pancreatectomy islet autotransplant recipients using an adapted intravenous insulin infusion protocol. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(11): 706–713, <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0061>.
17. Лебедева А.Н., Вишнеvский В.А. Эндокринологические аспекты ведения пациентов после дуоденopanкреатэктомии. *Анналы хирургической гепатологии* 2020; 25(3): 96–111, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020396-111>.
- Lebedeva A.N., Vishnevsky V.A. Endocrinological aspects of managing patients after total duodenopancreatectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2020; 25(3): 96–111, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020396-111>.
18. Siegmund T., Heinemann L., Kolassa R., Thomas A. Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose-technological artifacts or physiology: implications for selection of the appropriate therapeutic target. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(4): 766–772, <https://doi.org/10.1177/1932296817699637>.
19. Klöppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol* 2007; 20(Suppl 1): S113–S131, <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800690>.
20. Yamane K., Anazawa T., Nagai K., Ito T., Hatano E. Current status of total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic and recurrent acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol Surg* 2023; 8(3): 401–412, <https://doi.org/10.1002/ags3.1276>.
21. Takaki T., Chujo D., Kurokawa T., Kawabe A., Takahashi N., Ito K., Maruyama K., Inagaki F., Shinohara K., Ajima K., Yamashita Y., Kajio H., Yanase M., Hinohara C., Tokuhara M., Uemura Y., Edamoto Y., Takemura N., Kokudo N., Matsumoto S., Shimoda M. Quality of life after total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis in Japan. *Islets* 2023; 15(1): 2202092, <https://doi.org/10.1080/19382014.2023.2202092>.
22. Aleotti F., Nano R., Piemonti L., Falconi M., Balzano G. Total pancreatectomy sequelae and quality of life: results of islet autotransplantation as a possible mitigation strategy. *Updates Surg* 2021; 73(4): 1237–1246, <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01129-w>.
23. Beamish C.A., Gaber A.O., Afshar S.F., Fraga D.W., Hamilton D.J., Sabek O.M. Variability in endocrine cell identity in patients with chronic pancreatitis undergoing islet autotransplantation. *Am J Transplant* 2019; 19(5): 1568–1576, <https://doi.org/10.1111/ajt.15154>.
24. Bellin M.D., Forlenza G.P., Majumder K., Berger M., Freeman M.L., Beilman G.J., Dunn T.B., Pruett T.L., Murati M., Wilhelm J.J., Cook M., Sutherland D.E., Schwarzenberg S.J., Chinnakotla S. Total pancreatectomy with islet autotransplantation resolves pain in young children with severe chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(3): 440–445, <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001314>.
25. Chinnakotla S., Beilman G.J., Dunn T.B., Bellin M.D., Freeman M.L., Radosevich D.M., Arain M., Amateau S.K., Mallery J.S., Schwarzenberg S.J., Clavel A., Wilhelm J., Robertson R.P., Berry L., Cook M., Hering B.J., Sutherland D.E., Pruett T.L. Factors predicting outcomes after a total pancreatectomy and islet autotransplantation lessons learned from over 500 cases. *Ann Surg* 2015; 262(4): 610–622, <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001453>.
26. Bellin M.D., Prokhoda P., Hodges J.S., Schwarzenberg S.J., Freeman M.L., Dunn T.B., Wilhelm J.J., Pruett T.L., Kirchner V.A., Beilman G.J., Chinnakotla S. Age and disease duration impact outcomes of total pancreatectomy and islet autotransplant for PRSS1 hereditary pancreatitis. *Pancreas* 2018; 47(4): 466–470, <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001028>.
27. Chhabra P., Brayman K.L. Overcoming barriers in clinical islet transplantation: current limitations and future prospects. *Curr Probl Surg* 2014; 51(2): 49–86, <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2013.10.002>.
28. Beamish C.A., Gaber A.O., Fraga D.W., Hamilton D.J., Sabek O.M. Pretransplant HOMA- β is predictive of insulin independence in 7 patients with chronic pancreatitis undergoing islet autotransplantation. *Transplant Direct* 2022; 8(10): e1367, <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001367>.
29. Bottino R., Trucco M. Clinical implementation of islet transplantation: a current assessment. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(6): 393–401, <https://doi.org/10.1111/peidi.12287>.
30. Anderson S.J., White M.G., Armour S.L., Maheshwari R., Tiniakos D., Muller Y.D., Berishvili E., Berney T., Shaw J.A.M. Loss of end-differentiated β -cell phenotype following pancreatic islet transplantation. *Am J Transplant* 2018; 18(3): 750–755, <https://doi.org/10.1111/ajt.14521>.
31. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Ерохина А.Г., Амичиева К.А. Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы — недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов. *Доктор.Ру* 2023; 22(4): 29–35, <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35>.
- Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Erokhina A.G., Amikishieva K.A. Diabetes mellitus outcome in pancreatic diseases the missing link between type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Doctor.Ru* 2023; 22(4): 29–35, <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35>.