

Роль тотальної панкреатектомії з аутотрансплантацією островців у лікуванні хронічного панкреатиту: доповідь з Міжнародного консенсусу з хронічного панкреатиту

M. Abu-El-Haija^{1, 2}, T. Anazawa³, G. J. Beilman⁴, M. G. Besselink⁵, M. Del Chiaro⁶, I. E. Demir⁷, A. R. Dennison⁸, V. Dudeja⁹, M. L. Freeman¹⁰, H. Friess⁷, T. Hackert¹¹, J. Kleeff¹², J. Laukkanen¹³, M. F. Levy¹⁴, J. D. Nathan¹⁵, J. Werner¹⁶, J. A. Windsor¹⁷, J. P. Neoptolemos¹⁸, A. R. G. Sheel¹⁹, T. Shimosegawa²⁰, D. C. Whitcomb²¹, M. D. Bellin^{4, 22}

¹Відділення дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології, Медичний центр дитячої лікарні Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США

²Кафедра педіатрії, Медичний коледж, Університет Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США

³Відділення гепатобіліарної-панкреатичної хірургії і трансплантації, відділення хірургії, Вища школа медицини, Кіотський університет, Японія

⁴Відділення хірургії, Медичний центр університету Міннесоти, Міннеаполіс, Міннесота, США

⁵Хірургічне відділення, Гастроентерологія і нутриціологія Амстердама, Університетський медичний центр Амстердама, Амстердамський університет, Нідерланди

⁶Хірургічне відділення, Медичний кампус університету Анштутц у Колорадо, Денвер, Колорадо, США

⁷Хірургічне відділення, Клініка Рехтс дер Ізар, Медичний факультет, Технічний університет Мюнхена, Мюнхен, Німеччина

⁸Відділення гепатобіліарної і панкреатичної хірургії, Лестерський університет, Великобританія

⁹Відділення хірургії, Університет Майамі, Майамі, Флорида, США

¹⁰Кафедра медицини, Міннесотський університет, Міннеаполіс, Міннесота, США

¹¹Відділення загальної, вісцеральної і трансплантаційної хірургії, Гейдельберзький університет, Німеччина

¹²Відділення вісцеральної, судинної і ендокринної хірургії, Галле-Віттенберзький університет імені Мартіна Лютера, Галле, Німеччина

¹³Кафедра гастроентерології та хірургії травної системи, Університетська клініка Тампере і Факультет медицини і технологій охорони здоров'я, Університет Тампере, Фінляндія

¹⁴Кафедра трансплантаційної хірургії, відділення хірургії, Університет Співдружності Вірджинії, Річмонд, Вірджинія, США

¹⁵Відділення дитячої загальної та торакальної хірургії, Медичний центр дитячої лікарні Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США

¹⁶Відділення загальної, вісцеральної і трансплантаційної хірургії, Мюнхенський університет Людвіга-Максиміліана, Німеччина

¹⁷Центр хірургічних і трансляційних досліджень, факультет медицини і охорони здоров'я, Оклендський університет, Окленд, Нова Зеландія

¹⁸Кафедра загальної, вісцеральної і трансплантаційної хірургії, Гейдельберзький університет, Гейдельберг, Німеччина

¹⁹Кафедра молекулярної і клінічної онкологічної медицини, Інститут трансляційної медицини, Ліверпульський університет, Ліверпуль, Великобританія

²⁰Кафедра гастроентерології, Вища школа медицини Університету Тохоку, Сендай, Японія

²¹Кафедра медицини і кафедра генетики людини, Піттсбургський університет, Піттсбург, Пенсільванія, США

²²Кафедра педіатрії, Масонська дитяча лікарня Міннесотського університету, Міннеаполіс, Міннесота, США

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 762–771.

Ключові слова: тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією островцевих клітин, панкреатектомія, власна острівцева клітина, панкреатит, діабет

Вступ

Тотальна панкреатектомія (ТП) з автотрансплантацією острівцевих клітин (ТПАОК) проводиться з 1977 року для усунення болю, що призводить до непрацездатності, і поліпшення якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) [86]. Процедура вперше була проведена у дорослих, а потім була застосована у дітей в 1989 році зі сприятливим результатом — зниження потреби в опіоїдах і поліпшення якості життя [1, 2, 10, 14, 31, 95]. Хоча основна мета ТПАОК — полегшити біль і страждання пацієнта, вторинна мета — запобігти цукровому діабету за допомогою автотрансплантації острівців [1]. Незважаючи на географічні відмінності в частоті застосування ТПАОК, процедури проводяться в центрах у Північній Америці, Європі та Австралії [26].

Пацієнтам, у яких розглядається можливість застосування ТПАОК, необхідно брати до уваги низку ризиків, пов'язаних з операцією [81, 100]. До них відносяться, крім іншого, періопераційні інфекції і внутрішньочеревні абсцеси, неспроможність анастомозу, стриктури, затримка випорожнення шлунка, тромбоз ворітної вени, кровотеча тощо [53]. Після ТПАОК пацієнти мають довічну зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози (ПЗ), і навіть при автотрансплантації острівців приблизно 2 з 3 пацієнтів протягом усього життя потребують певної дози екзогенного інсуліну. У той час як більшість пацієнтів повідомляють про зменшення болю, він залишається незмінним приблизно у 10–20% пацієнтів, яким виконано ТПАОК [15]. Відбір пацієнтів для ТПАОК вимагає участі багатопрофільної команди і повинен враховувати готовність пацієнта прийняти ці ризики з потенціалом для полегшення перебігу панкреатиту. Незважаючи на те, що медикаментозне лікування ХП продовжує поліпшуватися завдяки оптимальному лікуванню болю, харчуванню та лікуванню цукрового діабету, необхідно продовження досліджень [14, 18, 41, 64, 92, 93] для подальшого поліпшення нашого розуміння найкращого лікування після хірургічних втручань, включаючи ТПАОК [15, 24, 29].

Консенсусні конференції проводилися раніше в США для визначення показань і оптимального часу проведення ТПАОК, проте необхідна глобальна платформа для оцінки корисності ТПАОК [15]. У цьому звіті ми детально викладаємо рекомендації робочої групи із ТПАОК як частину Міжнародного консенсусного керівництва із ХП [36, 98, 99].

Методи

Міжнародне узгоджене керівництво із ХП було створено спільними зусиллями Американської асоціації панкреатології, Міжнародної асоціації панкреатології, Європейського клубу панкреатології і Японського товариства з вивчення ПЗ. Експертна комісія із ТПАОК була розділена на 6 підгруп для охоплення 6 питань (табл. 1):

Питання 1. Які результати ТПАОК для пацієнтів із ХП?

Питання 2. Коли слід розглянути можливість застосування ТПАОК для лікування ХП порівняно з іншими методами лікування (наприклад, продовженням лікування, ендоскопічною

терапією, іншими операціями, наприклад резекцією головки або дренуванням)?

Питання 3. У чому полягають унікальні переваги ТПАОК порівняно з ТП?

Питання 4. Які показання та протипоказання до застосування ТПАОК?

Питання 5. Які фактори пов'язані зі сприятливими або несприятливими результатами щодо зменшення болю після ТПАОК при ХП?

Питання 6. Які фактори пов'язані зі сприятливими або несприятливими результатами цукрового діабету?

Кожна підгрупа провела огляд літератури, що має відношення до поставленого питання, і підготувала зведену заяву з підтверджуючими доказами. Включені найактуальніші статті до грудня 2018 року. Дотримувалися рекомендації GRADE для оцінки якості доказів — високої, середньої, низької або дуже низької; і сили рекомендацій — сильна або слабка [47]. Нарешті, члени комісії із ТПАОК (16 членів з правом голосу) проголосували з використанням дев'ятибальної шкали Likert для оцінки рівня згоди з рекомендаціями, класифікованого як сильний ($\geq 80\%$ голосів становили ≥ 7), умовний ($\geq 65\%$ голосів становили ≥ 7) і слабкий ($< 65\%$ голосів становили ≥ 7). Цей процес проводився за допомогою електронних пристроїв для голосування. Усі автори вивчили остаточний варіант рукопису, щоб переконатися в актуальності і застосованості висновків.

Отримані результати

Питання 1. Які результати ТПАОК для пацієнтів із ХП?

Твердження:

1.1. У пацієнтів із ХП після ТПАОК досягається поліпшення якості життя.

Оцінка якості: помірна; рекомендація: сильна; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 94%).

1.2. Панкреатичний біль і вживання опіоїдів значно зменшуються у пацієнтів із ХП після ТПАОК.

Оцінка якості: помірна; рекомендація: сильна; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 100%).

1.3. ТПАОК може бути пов'язана зі зменшенням використання медичних послуг після операції; проте на сьогодні дані про використання медичних послуг після ТПАОК обмежені.

Оцінка якості: низька; рекомендація: слабка; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 81%).

Резюме

Численні дослідження продемонстрували поліпшення пов'язаної зі здоров'ям якості життя (HRQOL) після ТПАОК у пацієнтів із ХП, а також із рецидивуючим гострим панкреатитом (РГП). У більшості досліджень використовувалися затверджені форми опитувальників SF36 і SF12, хоча тривалість спостереження була різною. У цілому підсумкові показники фізичного та психологічного компонентів і індивідуальних підшкал поліпшилися через 1 рік і 2 роки після ТПАОК [18, 29, 38, 45, 69, 71, 87, 101], і це поліпшення зберігалось через 5 років [71, 101, 104]. Загальне поліпшення здоров'я було зареєстровано через 1 рік у 88–92% пацієнтів, при цьому більше 85% повідомляють про поліпшення через 5 років

Таблиця 1. Резюме питань, тверджень і консенсусної угоди робочої групи із ТПАОК

Питання	Твердження	Оцінка якості доказів	Сила рекомендації	Рівень узгодженості (голосування)
Питання 1. Які результати ТПАОК для пацієнтів із ХП?	1.1. У пацієнтів із ХП після ТПАОК досягається поліпшення якості життя.	Помірна	Сильна	Сильний
	1.2. Панкреатичний біль і вживання опіоїдів значно зменшуються у пацієнтів із ХП після ТПАОК.	Помірна	Сильна	Сильний
	1.3. ТПАОК може бути пов'язана зі зменшенням використання медичних послуг після операції; проте на сьогодні дані про використання медичних послуг після ТПАОК обмежені.	Низька	Слабка	Сильний
Питання 2. Коли слід розглянути можливість застосування ТПАОК для лікування ХП порівняно з іншими методами лікування (наприклад, продовженням лікування, ендоскопічною терапією, іншими операціями, наприклад резекцією головки або дренуванням)?	2.1. Справжнє значення ТПАОК серед усіх варіантів терапії ХП ще не визначене. Відсутні дослідження, що включають прямі порівняння ТПАОК з іншими варіантами терапії, такими як медичні, ендоскопічні або інші хірургічні варіанти (наприклад, резекція головки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки або панкреатодуоденектомія).	Низька	Слабка	Умовний
Питання 3. У чому полягають унікальні переваги ТПАОК порівняно з ТП?	3.1. ТПАОК передбачає можливість незалежності від інсуліну і, мабуть, перевершує тільки ТП у контролі глікемії і віддалених результатах цукрового діабету. Слід розглянути варіант ТПАОК і запропонувати його пацієнтам із ХП, яким потрібна ТП.	Низька	Слабка	Сильний
Питання 4. Які є показання та протипоказання до застосування ТПАОК?	4.1. Основним показанням для ТПАОК є біль при ХП, що не купірується медикаментозно, або РГП, що знижує якість життя.	Низька	Сильна	Сильний
	4.2. Основні протипоказання включають таке, але не обмежуються цим: активний алкоголізм, наявність раку ПЗ, загальне захворювання у кінцевій стадії, психіатричний або соціально-економічний статус, який перешкоджає безпечному виконанню операції і подальшому догляду.	Низька	Сильна	Сильний
Питання 5. Які фактори пов'язані зі сприятливими або несприятливими результатами щодо зменшення болю після ТПАОК при ХП?	5.1. ТПАОК може розглядатися для ефективного лікування чітко визначених когорт пацієнтів із ХП. Раннє хірургічне втручання, тобто в молодому віці, до багаторазових ендоскопічних спроб і до активації нейропатичних контурів болю, ймовірно, дозволить поліпшити результати щодо зменшення болю.	Низька	Слабка	Умовний
Питання 6. Які фактори пов'язані зі сприятливими або несприятливими результатами цукрового діабету?	6.1. Змінною, що найбільш достовірно прогнозує функцію трансплантата й інсулінову незалежність, є маса трансплантованих островців. Попередня хірургічна операція на ПЗ, виражене захворювання ПЗ, включаючи кальцифікати, алкогольний панкреатит і, можливо, тривале захворювання, можуть негативно вплинути на масу островців і ймовірність інсулінової незалежності.	Низька	Слабка	Сильний

[101, 104]. Важливо відзначити, що про значне поліпшення якості життя аналогічно повідомлялося у дітей [16, 29, 63, 102] і у пацієнтів із резистентним до лікування РГП, яким проведено ТПАОК [18]. У ретроспективних дослідженнях повідомлялося про прогностичні фактори поліпшення якості життя після ТПАОК, включаючи фізичний і емоційний стан здоров'я до операції [29]. Показники SF36 поліпшуються після ТПАОК навіть у пацієнтів, які все ще потребують опіоїдів [87].

Однак якість життя і результати болю можуть відрізнятися після ТПАОК, що вказує на необхідність ретельного відбору пацієнтів для цієї операції. Наприклад, J. Dunderdale et al. повідомили про значно менше поліпшення якості життя при алкогольному панкреатиті порівняно з пацієнтами з ХП іншої етіології [38]. Фактори пацієнта і захворювання, які можуть вплинути на успіх процедури, більш детально описані в питанні 5. Важливо відзначити, що дослідження показали значне поліпшення якості життя і зменшення болю навіть у пацієнтів, які раніше перенесли операції на ПЗ без стійкого знеболювання [72, 87, 103]. Показники якості життя також поліпшуються у дорослих після ТПАОК незалежно від потреби в інсуліні [35].

Численні дослідження показують, що після ТПАОК біль зменшується. Про полегшення або зменшення болю повідомлялося майже у 93% пацієнтів через 1 рік після ТПАОК [29]. У дітей поліпшення болю було зареєстровано у 94% [87], із 100% знеболюванням у маленьких дітей (віком ≤ 8 років) через 1 рік після ТПАОК [14]. Узагальнена частота стійкого панкреатичного болю після ТПАОК може бути нижчою у дітей порівняно з дорослими [29].

Показники опіоїдної незалежності після ТПАОК становили 23–70% через 1 рік, 49% через 2 роки і 73–84% — через 5 років після операції [29, 43, 69, 87, 101]. У низці досліджень повідомлялося про результати в контексті зниження добової потреби в опіоїдах [2, 44, 71, 101–103], зокрема зниження середніх доз опіоїдів на 71%, 69% і 67% через 1, 2 і 5 років відповідно [71]. Було висловлено припущення, що на ризик стійкої опіоїдної залежності впливають фактори якості життя, захворювання або пацієнта, такі як попередні втручання і передопераційна потреба в опіоїдах [2, 29]. Повідомлялося про більш швидке зниження поширеності вживання опіоїдів після ТПАОК у дітей порівняно з дорослими [29]. Нещодавні педіатричні дослідження показали, що рівень опіоїдної незалежності становить 55% через 3 місяці [63] і 100% через 6 місяців [14].

Існують обмежені дослідження, присвячені економічній ефективності ТПАОК. У серії з 85 пацієнтів після ТПАОК кількість госпіталізацій, тривалість кожної госпіталізації і загальна кількість днів перебування в лікарні скоротилися [43]. У когорті маленьких дітей (віком ≤ 8 років) кількість госпіталізацій значно знизилася з 5,0 госпіталізації на людину-рік до ТПАОК до 0,35 після ТПАОК [14]. У дослідженні з участю дорослих, проведеному G. Garcea et al., повідомлялося про більш низькі розрахункові витрати за 16-річний період виживання з ТПАОК

(101 608 фунтів стерлінгів) порівняно з тією ж когортою, що передбачає відсутність виконання ТПАОК (110 445 фунтів стерлінгів) [44]. G. C. Wilson et al. провели моделювання економічної ефективності за Марковим у когорті дорослих пацієнтів із ХП з мінімальними змінами і виявили зниження витрат і збільшення кількості років життя з поправкою на якість життя при застосуванні ТПАОК порівняно з медичним менеджментом (153 576 доларів США порівняно з 196 042 доларами США відповідно) [100]. Необхідні додаткові дослідження для порівняння економічного тягаря триваючого лікування пацієнтів із ХП з вартістю лікування після ТПАОК.

Питання 2. Коли слід розглянути можливість застосування ТПАОК для лікування ХП порівняно з іншими методами лікування (наприклад, продовженням лікування, ендоскопічною терапією, іншими операціями, наприклад резекцією головки або дрениванням)?

Твердження:

2.1. Справжнє значення ТПАОК серед усіх варіантів терапії ХП ще не визначене. Відсутні дослідження, що включають прямі порівняння ТПАОК з іншими варіантами терапії, такими як медичні, ендоскопічні або інші хірургічні варіанти (наприклад, резекція головки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки або панкреатодуоденектомія).

Оцінка якості: низька; рекомендація: слабка; узгодженість: умовна (альфа-оцінка 75%).

Резюме

Результати дослідження щодо болю і якості життя дозволяють припустити, що ТПАОК може мати аналогічну ефективність для купірування болю і аналогічну хірургічну захворюваність порівняно з ТП і резекцією ПЗ. Однак ТПАОК може призвести до потенційно більш високих показників ендокринної недостатності ПЗ (60–70%), ніж інші хірургічні втручання (0–40%) або ендоскопічне лікування (17–44%), через 2–10 років після втручання. ТПАОК може також розглядатися для купірування болю у пацієнтів, які перенесли раніше операцію на ПЗ, і у дітей з ХП. Щоб визначити реальну роль ТПАОК у лікуванні ХП, важливо порівняти її переваги і недоліки «лице в лице» з іншими втручаннями, такими як ендоскопічні або резекція ПЗ (резекції за Beger, Frey, Büchler/Berne, Whipple (панкреатодуоденектомія)) чи дренируючі операції за Puestow, Partington — Rochelle (латеральна панкреатикоеюностомія). Дослідження з таким прямим порівнянням ТПАОК з іншими варіантами терапії на сьогодні відсутні. Основні проблеми, які можуть призвести до віддалення розгляду або ігнорування ТПАОК для лікування ХП, можуть включати:

- ймовірність розвитку післяопераційного інсулінозалежного цукрового діабету;
- ймовірність періопераційної захворюваності та/або смертності внаслідок ТП;
- вплив ТПАОК на знеболювання порівняно з ендоскопією або обмеженим хірургічним втручанням;
- відсутність методики ізоляції островців ПЗ від тканини ХП;

- досвід виконання оперативних втручань зазвичай зосереджений на резекціях ПЗ, яким був навчений хірург;
- звичайні хірургічні методи, що відрізняються від ТПАОК, часто виконуються у пацієнтів з іншими формами ХП (наприклад, при кальцифікуючому панкреатиті, «захворюванні розширених проток», переважаючий запальний масі головки), ніж у пацієнтів, що піддаються ТПАОК (наприклад, при «хворобі малих проток» і дифузному захворюванні), і можливі інші ступені інвалідності та попередні втручання.

Таким чином, для розуміння ролі ТПАОК у лікуванні ХП важливо брати до уваги ці аспекти при порівнянні її з іншими методами лікування.

Повідомляється, що при природному перебігу ХП сукупна частота цукрового діабету становить близько 83% до 25 років після початку захворювання [4, 66]. Аналогічно в хірургічних серіях, включаючи пацієнтів із ХП, які перенесли операції резекції або дренивання (такі як операції за Beger, Frey, Büchler/Berne або панкреатодуоденектомія зі збереженням ворота-ря), ризик цукрового діабету становить не менше 30% через 5 років після операції і підвищується в довгостроковій перспективі [3, 6, 7, 40, 49–51, 55, 57, 61, 65, 67, 74, 75, 83, 84] з більш високим ризиком після дистальної панкреатектомії порівняно з панкреатодуоденектомією або дренажною операцією [4, 66]. У рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому порівнювалися ендоскопічне та хірургічне втручання, частота ендокринної недостатності була вищою при хірургічному втручанні, ніж при ендоскопічному (44% проти 20% до 8 років) [27, 28, 34]. Незважаючи на відсутність прямих порівнянь ТПАОК навіть при значному забиранні острівців (>200 000 острівців), частота ендокринної недостатності становить близько 60–70% протягом перших 2–10 років після ТПАОК, з >80% на інсуліні через 10 років після ТПАОК, що свідчить про більш високий ранній і пізній ризик цукрового діабету при застосуванні ТПАОК порівняно з іншим хірургічним втручанням або тільки ендоскопічним втручанням [12, 94]. Однак оскільки прямі порівняння ТПАОК з будь-якою із цих процедур відсутні, докази слід розглядати як слабкі.

Незважаючи на те, що в дослідженнях не проводилося прямого порівняння післяопераційної виживаності після ТПАОК з виживанням після резекції, 5-річна виживаність після ТПАОК близько 90% дуже схожа з такою після резекції головки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки (близько 95%) і може навіть перевершувати панкреатодуоденектомію (5-річна виживаність 73%) [55]. Періопераційна смертність після ТПАОК, мабуть, становить близько 1,2–2,1% [105] і, таким чином, також аналогічна резекції головки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки (0–4,5%) [25, 40, 61]. Крім того, повідомлялося, що частота періопераційних ускладнень ТПАОК становить близько 15% [94] і, отже, порівнянна з іншими обмеженими хірургічними варіантами, такими як операція за Beger (20–33%) [55] і за Büchler/Berne (21%) [62], і може бути навіть нижчою, ніж при панкреатодуоденектомії (30–55%) [55]

і ендоскопії (58%) [28]. Таким чином, з погляду хірургічної безпеки і виживання, ТПАОК уявляється безпечним і зіставним методом порівняно з іншими хірургічними методами.

Можливо, найбільш багатообіцяючим аспектом ТПАОК для пацієнтів з ХП є його ефективність у боротьбі з болем. У 409 пацієнтів (включаючи 53 дитини), які перенесли ТПАОК, зменшення болю було досягнуто у 85%, а до 2 років 59% пацієнтів не потребували будь-яких опіоїдних анальгетиків [87]. Обмежені дані довгострокового спостереження вказують на постійний біль у приблизно 20% через 5 або 10 років після ТПАОК [12, 31]. Для порівняння, після резекції (наприклад, резекції головки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки за Beger або Frey) у 75–85% пацієнтів не спостерігалось болю в перший рік, у 49–80% ремісія болю спостерігалася протягом більше ніж 5 років [25, 40]. Довгострокові (≥10-річні) дослідження резекцій припускають ремісію болю в 49–80% випадків через 5–11 років спостереження [56, 60, 74, 79]. Для порівняння, ендоскопічні втручання, які поступалися резекції, забезпечували повне знеболювання в 16–38% випадків через 2–8 років [27, 28, 34]. Таким чином, вважається, що в перші 2 роки як ТПАОК, так і резекції дуже ефективні для лікування болю, пов'язаного з ХП, але прямих порівнянь немає. У разі невдалої попередньої резекції повідомлялося, що ТПАОК як «завершальна» панкреатектомія, як і раніше, дозволяє помітно знизити потребу в опіоїдах, хоча і при зниженій кількості острівців (порівняно з попередньою дистальною панкреатектомією або латеральною панкреатикоеюностомією) [97, 103].

Одне нещодавнє пряме порівняння варіантів медикаментозної терапії, а саме інфузії наркотичних препаратів через помпу (ITNP) і ТПАОК для контролю болю у пацієнтів із ХП, показало значне зниження медіанних показників болю (з 8 до 2,5) в обох групах і порівнянне зниження потреби в опіоїдах (у середньому 1,5 року для першого методу і в середньому 4 роки для групи ТПАОК) [68]. Проте 85% пацієнтів, яким виконано ТПАОК, мали інсулінозалежний цукровий діабет [68]. Це дослідження приділяє особливу увагу порівнянній ефективності варіантів лікування в пацієнтів, яким не показана операція [68].

Ці результати вимагають проведення нових досліджень, які забезпечать пряме порівняння ТПАОК із медикаментозною терапією, резекцією ПЗ і/або ендоскопією щодо знеболювання, ендокринної недостатності і безпеки процедур. Хоча ТПАОК рекомендована для випадків ХП із дифузним ураженням ПЗ, «хворобою малих проток» і/або генетичним ХП, ці рекомендації ще не ґрунтувалися на прямому порівнянні резекції із ТПАОК [17, 20]. До появи таких досліджень на сьогодні не можуть бути надані рекомендації про перевагу ТПАОК перед іншими методами лікування, особливо хірургічними.

Питання 3. У чому полягають унікальні переваги ТПАОК порівняно з ТП?

Твердження:

3.1. ТПАОК передбачає можливість незалежності від інсуліну і, мабуть, перевершує тільки ТП у контролі глікемії і віддалених результатах цукрового діабету.

Слід розглянути варіант ТПАОК і запропонувати його пацієнтам із ХП, яким потрібна ТП.

Оцінка якості: низька; рекомендація: слабка; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 94%).

Резюме

Метою автотрансплантації ostrivciv є зниження ймовірності та можливих несприятливих наслідків постпанкреатектомічного цукрового діабету. Відсутні рандомізовані контрольовані дослідження, які порівнюють ТПАОК і ТП. Дані отримані з трьох проспективних спостережних досліджень в одному центрі, у яких безпосередньо порівнюються результати ТПАОК і ТП [43, 44, 76]; четвертий звіт порівнює ТПАОК і ТП з використанням даних Національної програми поліпшення якості хірургії [22] і, нарешті, спостережних досліджень, що проводяться окремо для ТПАОК [2, 29, 31, 38, 45, 46, 69, 87, 101] і ТП [9, 23, 32, 39, 48, 52, 73].

Пряме порівняння ТПАОК із ТП у 97 пацієнтів в одному центрі (60 ТПАОК і 37 ТП) показало більш високу інсулінонезалежність (18% інсулінонезалежних пацієнтів проти 0%), більш низьке дозування інсуліну (22 одиниці/доба проти 35 одиниць/доба) і поліпшення загальної медіани виживання (16,4 проти 12,9 року) при застосуванні ТПАОК порівняно з ТП, з урахуванням більш тривалого часу операції та анестезії в групі ТПАОК. Зменшення болю було однаковим у групах [44], із незначною тенденцією до більш низьких рівнів HbA1c у групі ТПАОК [43]. Острівці вводили інтрапортально в групі ТПАОК, але достовірних відмінностей у рівнях ферментів печінки і стеатозу печінки після ТПАОК порівняно з ТП не спостерігалось [76]. Аналіз 191 процедури ТПАОК і 126 процедур ТП за 2005–2011 рр., проведений у рамках Національної програми підвищення якості хірургії, показав більш високий рівень ранніх операційних ускладнень (відносний ризик — 1,96 хірургічних ускладнень), підвищену потребу в переливанні крові та більш тривалий період госпіталізації (13 днів проти 9) після ТПАОК. Однак висновки були обмежені даними, отриманими з хірургічного реєстру, відсутністю спеціального аналізу віддалених результатів або наслідків цукрового діабету, а також змішаною когортою ХП та інших доброякісних захворювань ПЗ [22]. З огляду на обмежений обсяг прямих порівняльних досліджень ТПАОК і ТП для лікування ХП ми проаналізували літературні дані щодо найбільших когорт спостережень ТПАОК і ТП, щоб екстраполювати кінцеві точки операцій для порівняння. Однак когорти ТП завжди були змішаними — комбінація показань ХП і рак, що ускладнювало порівняння результатів, крім контролю цукрового діабету. У 9 дослідженнях ТПАОК в 6 різних центрах, що виконують ТПАОК, інсулінонезалежними були 15–40% пацієнтів, залежно від центру та етіології захворювання ПЗ, у різні проміжки часу, зазвичай через 1–5 років після ТПАОК [2, 29, 31, 38, 45, 46, 69, 87, 101], зі значним відсотком інсулінозалежних пацієнтів зі збереженням функції трансплантата або потребами в низьких дозах інсуліну [29, 31, 69, 87]. За визначенням, ТП призводить до інсулінозалежності і повного дефіциту інсуліну у 100% пацієнтів. Повідомлялося, що

більш і якість життя покращилися після ТПАОК [2, 29, 31, 38, 45, 46, 69, 87, 101], але порівняння з дослідженнями ТП не завжди можливо через змішані дані щодо ХП і раку ПЗ у публікаціях із ТП. Однак в одній серії ТПАОК показники якості життя SF-36 були нижчими для фізичного функціонування, обмеження фізичних ролей і життєздатності в інсулінозалежних пацієнтів порівняно з інсулінонезалежними, що свідчить про потенційну користь відновлення інсулінової незалежності при застосуванні ТПАОК [87]. У контрольній групі (ТП) середній рівень HbA1c після операції становить від 6,7% до 8,4% [9, 39, 52, 73], з 33% досягненням HbA1c <7% в одній серії [32]. Навпаки, у серії з 409 пацієнтів після ТПАОК 71% пацієнтів з пересадженими ostrivcivami з низькою масою тіла і 94% пацієнтів з пересадженими ostrivcivami з високою масою тіла підтримували рівні HbA1c <7% через 1–2 роки після операції [87]. При проведенні тільки ТП 22–56% пацієнтів госпіталізуються з приводу гіпоглікемії або глікемічного контролю, і у 2 дослідженнях ТП повідомлялося про смерть, пов'язану з цукровим діабетом, через гіпоглікемію або діабетичний кетоацидоз у 3–4% пацієнтів [9, 23], у той час як інші не повідомляли про це [32, 52], але аналогічні дані для ТПАОК зовсім не опубліковані, тому пряме порівняння було неможливим. У жодній групі не виявлено довгострокових мікросудинних ускладнень.

Слід зазначити, що у деяких пацієнтів із ХП місце проживання і фінансові труднощі можуть становити практичні перешкоди для виконання автотрансплантації ostrivciv. Компонент автотрансплантації ТПАОК недоступний у деяких країнах і може не покриватися фінансово для деяких пацієнтів, що піддаються ТП, незважаючи на потенційні переваги контролю глікемії.

Питання 4. Які показання та протипоказання до застосування ТПАОК?

4.1. Які є показання для ТПАОК?

Твердження:

4.1. Основним показанням для ТПАОК є біль при ХП, що не купірується медикаментозно, або РГП, що знижує якість життя.

Оцінка якості: низька; рекомендація: сильна; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 94%).

4.2. Які є протипоказання для ТПАОК?

Твердження:

4.2. Основні протипоказання включають таке, але не обмежуються цим: активний алкоголізм, наявність раку ПЗ, загальне захворювання у кінцевій стадії, психіатричний або соціально-економічний статус, який перешкоджає безпечному виконанню операції і подальшому догляду.

Оцінка якості: низька; рекомендація: сильна; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 94%).

Резюме

Показання

Існує кілька опублікованих протоколів окремих медичних установ, які узгоджуються із загальними показаннями для ТПАОК, але можуть незначно відрізнятися в оцінці показань і деяких протипоказань [1, 29, 70]. Мета ТПАОК — усунути джерело болю при ХП шляхом виконання ТП і мінімізувати ризик

цукрового діабету, повертаючи пацієнту ізольовані островці. Хоча дослідження, проведені в багатьох установах, надали докази того, що ця терапія ефективна і здатна досягти поставлених цілей, дослідження були обмежені відносно конкретної оцінки показань і погано визначали критерії включення і виключення. Один із прикладів списку критеріїв узятий з Університету Міннесоти [29] і показаний в табл. 1. Стандартні критерії включення: підтвердження діагнозу больового ХП або РГП і застосування відповідної медикаментозної або ендоскопічної терапії (якщо показано) до переходу до ТПАОК. Необхідно мати на увазі в кожному конкретному випадку ризик стійкого болю після ТПАОК через центральну сенсibilізацію і гіпералгезію, викликану опіоїдами, оскільки в таких випадках операція ТПАОК може не надати користі в полегшенні болю [17].

Відносні протипоказання

Крім абсолютних медичних і психологічних протипоказань до операції (табл. 2), відносним протипоказанням може бути алкоголізм в анамнезі. Університет Алабами повідомив про зниження забирання островців, погану довгострокову якість життя і відсутність поліпшення показників болю у пацієнтів з алкогольним ХП [38]. Пацієнтів з алкогольною етіологією панкреатиту слід розглядати в індивідуальному порядку з відповідним лікуванням залежності і утриманням від алкоголю протягом >6 місяців до операції. Для цієї підгрупи потрібна ретельна документація результатів.

Питання 5. Які фактори пов'язані зі сприятливими або несприятливими результатами щодо зменшення болю після ТПАОК при ХП?

Твердження:

5.1. ТПАОК може розглядатися для ефективного лікування чітко визначених когорт пацієнтів із ХП. Раннє хірургічне втручання, тобто в молодому віці, до багаторазових ендоскопічних спроб і до активації нейропатичних контурів болю, ймовірно, дозволить поліпшити результати щодо зменшення болю.

Оцінка якості: низька; рекомендація: слабка; узгодженість: умовна (альфа-оцінка 69%).

Резюме

ТПАОК — це усталена стратегія полегшення болю, пов'язаного з ХП, який не піддається лікуванню. Було висловлено припущення, що низка факторів впливає на дію ТПАОК на тяжкість післяопераційного болю і потребу в анальгетиках у пацієнтів із ХП.

У ретроспективному огляді 581 пацієнта з ХП попереднє ендоскопічне стентування, кількість раніше встановлених ендоскопічних стентів (>3) і попередня сфінктеротомія були незалежно пов'язані з тривалим споживанням опіоїдів через рік після ТПАОК [29]. Крім того, на додаток до цих факторів ризику, з постійним болем асоціювалися пацієнти з *pancreas divisum*, попередньою панкреатодуоденектомією і високим індексом маси тіла (>30 кг/м²) [29]. Відповідно, у проспективному когортному дослідженні за участю 20 пацієнтів з ХП, які перенесли ТПАОК, найкращі результати щодо якості життя і зниження оцінки за візуальною аналоговою шкалою болю були досягнуті серед пацієнтів, які раніше не піддавалися хірургічному втручання на ПЗ, були молодші, і у пацієнтів з більш високим рівнем передопераційного болю [96]. В одній серії з участю 45 дорослих більше передопераційне споживання опіоїдів пов'язане з більш високим ризиком продовження споживання опіоїдів після ТПАОК [2]. Діти до підліткового віку, мабуть, мають високий рівень полегшення болю, що відбивається в низькому ризику опіоїдної залежності та значному скороченні кількості госпіталізацій після ТПАОК [13, 14].

Що стосується етіології, то в одній серії досліджень не було виявлено відмінностей в ступені полегшення болю у пацієнтів зі спадковим і неспадковим ХП, хоча повідомлялося, що пацієнти зі спадковими причинами ХП досягли більш низьких показників інсулінової залежності після ТПАОК [31]. У подальшій серії з участю 64 пацієнтів зі спадковим ХП, опосередкованим мутацією *PRSS1*, 85%

Таблиця 2. Приклад критеріїв відбору пацієнтів для ТПАОК

Показання і передумови	Протипоказання
<ol style="list-style-type: none"> 1. Задokumentований ХП або рецидив гострого панкреатиту з хронічним або сильним болем у животі, що безпосередньо спричинив як мінімум одну з таких подій: <ol style="list-style-type: none"> а. Хронічна наркотична залежність (наркотик потрібен щодня або майже щодня протягом >3 місяців). б. Погіршення якості життя за результатам опитувальника SF-36. 2. Повне обстеження, що показало наявність причини ХП, яку не можна усунути, або рецидиву гострого панкреатиту; наявність причини ХП або РГП, яку можна усунути, але нелікованої. 3. Відсутність реакції на максимальну медикаментозну терапію і ендоскопічну терапію. 4. Триваючий біль в животі, що потребує прийому наркотиків для лікування ХП або рецидиву гострого панкреатиту. 5. Адекватна функція островців (тобто або відсутність цукрового діабету, або цукровий діабет, який не потребує інсуліну, із задовільним рівнем С-пептиду). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Активний алкоголізм (пацієнт повинен утримуватися від вживання алкоголю протягом 6 місяців з підтвердженням успіхом лікування). 2. Рак ПЗ. 3. Термінальна стадія захворювання легенів, цирозу печінки або тяжка ішемічна хвороба серця. 4. Погано контрольоване психічне захворювання. 5. Недотримання післяопераційного режиму. 6. Внутрішньопротова папілярна муцинозна неоплазія (пацієнту може проводитися автотрансплантація островців тільки в рамках клінічного дослідження). 7. Триваюче вживання наркотиків (для включення в список ТПАОК пацієнт повинен утримуватися від їх прийому протягом 6 місяців з документально підтвердженим успіхом лікування).

пацієнтів відмовилися від опіоїдів протягом 1 року після ТПАОК, при цьому молодий вік пов'язаний з більшою ймовірністю опіоїдної незалежності [19]. У важливому дослідженні, присвяченому алкогольній хворобі, J. Dunderdale et al. виявили, що пацієнти з ХП, викликаним алкоголем, зазнали менше полегшення болю і менше поліпшення якості життя через 2 роки після ТПАОК порівняно з пацієнтами з ХП неалкогольної етіології [38]. У більш ранній серії статей R. L. Rossi et al. аналогічно повідомлялося про менше полегшення болю після ТПАОК у пацієнтів з алкогольним ХП порівняно з ідіопатичним ХП [80]. На підставі цих спостережень автори визначили, що пацієнти з алкогольним ХП повинні бути більш ретельно обстежені перед розглядом ТПАОК.

У цілому поточні дані свідчать про те, що pancreas divisum, ожиріння, кількість проведених ендоскопічних втручань, похилий вік, більш часте застосування опіоїдів, деякі попередні операції на ПЗ і алкогольний ХП є факторами, які можуть бути пов'язані з погіршенням впливу ТПАОК на біль (табл. 3). Скринінг цих факторів може надати можливість краще зрозуміти очікувані результати ТПАОК і допомогти в ухваленні рішення щодо найкращої хірургічної тактики для кожного окремого пацієнта з ХП. Слід зазначити, що все частіше визнається, що біль, пов'язаний з ХП, має нейропатичний патогенез, який включає складне ремоделювання центральних і периферичних ноцицептивних шляхів [33, 37]. Важливо, що нові методи візуалізації і неврологічного тестування (наприклад, функціональна магнітно-резонансна томографія, кількісне сенсорне тестування) дозволяють визначити ступінь таких процесів ремоделювання нервової системи [33, 37]. Хоча деякі з цих процесів ремоделювання можна вважати оборотними [33], порівняльні дослідження, які вивчали кореляцію між ступенем і оборотністю таких змін та післяопераційним результатом, можуть припускати нові можливості для поліпшеного відбору пацієнтів перед ТПАОК або будь-яким типом хірургічного втручання.

Питання 6. Які фактори пов'язані зі сприятливими або несприятливими наслідками цукрового діабету?

Твердження:

6.1. Змінною, що найбільш достовірно прогнозує функцію трансплантата й інсулінову незалежність, є

маса трансплантованих острівців. Попередня хірургічна операція на ПЗ, виражене захворювання ПЗ, включаючи кальцифікати, алкогольний панкреатит і, можливо, тривале захворювання, можуть негативно вплинути на масу острівців і ймовірність інсулінової незалежності.

Оцінка якості: низька; рекомендація: слабка; узгодженість: сильна (альфа-оцінка 88%).

Резюме

Ми розглянули кілька одноцентрових досліджень (n від 9 до 581 пацієнта) і один метааналіз, що оцінює предиктори результатів цукрового діабету після ТПАОК. У більшості одноцентрових досліджень, які оцінюють дозу острівців, і метааналізі, до якого увійшли понад 600 реципієнтів ТПАОК, повідомлялося про більшу ймовірність інсулінової незалежності при більш високій масі трансплантованих острівців, виражених як острівцеві еквіваленти (ОЕ)/кг та/або загальний ОЕ (табл. 3) [2, 27, 30, 54, 87, 105]. Більш висока доза життєздатних острівців, яка вимірюється як коефіцієнт споживання кисню острівцями/кг маси тіла, і острівці меншого розміру також можуть призводити до кращих метаболічних результатів [77, 85]. І навпаки, низький ОЕ/кг був також ідентифікований як сильний предиктор недостатності острівцевого трансплантата (низький рівень С-пептиду), з 25-кратним підвищенням ризику неспроможності трансплантата з ОЕ/кг <2500 порівняно з >5000 [29]. Таким чином, існують досить переконливі докази того, що функція острівцевого трансплантата і потреба в інсуліні сильно залежать від дози трансплантованих острівців, хоча одне нещодавнє дослідження 112 пацієнтів не підтвердило масу острівців як предиктор інсулінової незалежності при багатовимірній лінійній регресії [101]. Хоча в інших дослідженнях більш висока маса трансплантованих острівців (ОЕ/кг) була пов'язана з більш низьким HbA1c і більш високим рівнем С-пептиду [87, 89].

Індекс маси тіла пацієнтів >23 кг/м² був пов'язаний з більш високою масою острівців в одній невеликій групі [90], у той час як алкогольний панкреатит [38], більш виражені зміни при візуалізації (атрофія ПЗ, кальцифікати, розширення проток або затримка інтерстиціальної фази при магнітно-резонансній холангіопанкреатографії) [54, 59, 91, 106], гіперглікемія і варіабельність рівнів глюкози при постійному їх моніторингу [21], більша тривалість

Таблиця 3. Потенційні фактори ризику посилення болю або поганих результатів цукрового діабету після ТПАОК, що ґрунтуються на даних спостережних когортних досліджень

Фактори ризику постійного болю, опіоїдної залежності або поганої якості життя	Фактори ризику інсулінозалежності або незадовільної функції острівцевого трансплантата
<ul style="list-style-type: none"> • Pancreas divisum; • Ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м²); • Попередня операція на ПЗ (за Уїпплом); • Попередня ендоскопічна терапія і неодноразове стентування; • Похилий вік; • Велика кількість передопераційних лікарських препаратів; • Алкогольний панкреатит 	<ul style="list-style-type: none"> • Низька маса острівців при ізоляції/трансплантації; • Алкогольний панкреатит; • Попередня резекція ПЖ або дренажна операція; • Виражені морфологічні зміни при візуалізації (атрофія ПЗ, кальцифікація); • Дорослий/підліток (порівняно з маленькою дитиною); • Більш тривалий анамнез ХП (>5 років); • Цукровий діабет або переддіабет до операції

захворювання [19, 89], попередні хірургічні операції дренування або резекції ПЖ були пов'язані з більшою масою островців [87, 97]. Методи ізоляції, у тому числі препарати ферменту колагенази, впливають на масу ізолюваних островців [5, 8]. Віддалені центри ізоляції стають усе більш поширеними — при цьому ізоляція виконується в місці, віддаленому від операції з трансплантації; обмежені порівняння віддаленої ізоляції з ізоляцією на місці припускають, що можна досягти аналогічного забирання островців і незалежності від інсуліну [58, 88].

Крім маси островців, ще декілька факторів пацієнта і захворювання були по-різному пов'язані з інсуліновою залежністю після ТПАОК. У пацієнтів із цукровим діабетом до ТПАОК інсулінонезалежності не очікується, і тільки у близько 50% випадків підтримується функція островцевого трансплантата [11]. Так само порушення рівня глюкози натще або порушення толерантності до глюкози до ТПАОК може бути пов'язане з високим ризиком інсулінозалежності після ТПАОК [78]. Великі одноцентрові дослідження показують, що тривалий ХП в анамнезі (>5 років) і алкогольний ХП підвищують ризик недостатності островцевого трансплантата [29, 38]. Однак, на відміну від цього, єдиний метааналіз 677 реципієнтів ТПАОК (12 досліджень) не виявив серед факторів ризику інсулінової залежності алкогольного панкреатиту або тривалості ХП [105], тому дані залишаються неоднозначними. Про інсулінову незалежність частіше повідомлялося у маленьких дітей [30, 31].

Обговорення

У даному документі ми узагальнюємо доступну літературу і представляємо наш консенсус щодо ТПАОК як варіанта лікування ХП. Члени робочої групи дійшли твердого консенсусу щодо того, що ТПАОК може поліпшити якість життя, знизити потребу в опіодах і їх медичне використання у ретельно відібраних пацієнтів. Група повністю погодилася з тим, що основним показанням для виконання ТПАОК є купірування болю при ХП і РГП, який

обмежує якість життя, і що ТПАОК краще, ніж ТП, коли це можливо. Однак питання про вибір «правильного» кандидата для ТПАОК залишається дискусійним. Важливо відзначити, що безпосередні порівняння з іншими операціями або ендоскопією відсутні, і група умовно погодилася з тим, що відношення ТПАОК порівняно з іншими методами лікування ХП є невизначеним. Порівняння ТПАОК з традиційними хірургічними методами ускладнене, оскільки ТПАОК часто виконується у пацієнтів з дифузним ураженням ПЗ, «хворобою малих проток» і некальцифікуючим захворюванням, при яких інші хірургічні або ендоскопічні методи не розглядаються.

Хочемо відзначити, що відбір пацієнтів для ТПАОК був і залишається серйозною проблемою. Дорослі з ХП і термінальною стадією захворювання із зовнішньосекреторною і повною ендокринною недостатністю не підходять для трансплантації островців, якщо функціонуючих островців мало або вони відсутні. Застосування ТПАОК може бути ідеальним для дітей і молодих пацієнтів з генетичним захворюванням або РГП [18, 19]. Деякі дорослі не можуть бути хорошими кандидатами на ТПАОК, незважаючи на очевидне захворювання (наприклад, алкогольний кальцифікуючий ХП), а також у пацієнтів без РГП необхідна належна обережність, щоб точно встановити діагноз ХП і уникнути операцій з приводу синдрому хронічного абдомінального болю, який складно відрізнити від раннього ХП [42, 82, 99]. Хоча пацієнти можуть отримати якісну медичну допомогу, ТПАОК дійсно призводить до ризику смерті і довічної потреби в контролі харчування, замісній ферментній терапії та лікуванні цукрового діабету, і, отже, ці ризики необхідно зважити щодо ймовірності того, що ТПАОК дійсно надасть пацієнту полегшення болю.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на з'ясування ролі ТПАОК у результатах ХП, визначення того, які пацієнти дійсно отримують користь від операції, і визначення економічної ефективності в охороні здоров'я порівняно з іншими хірургічними і нехірургічними методами.

Переклад канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губергріц

Література:

1. Abu-El-Haija M., Nathan J. D. Pediatric chronic pancreatitis: Updates in the 21st century. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. P. 354–359.
2. Ahmad S. A., Lowy A. M., Wray C. J., et al. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2005. Vol. 201. P. 680–687.
3. Aimoto T., Uchida E., Matsushita A., Kawano Y., Mizutani S., Kobayashi T. Long-term outcomes after Frey's procedure for chronic pancreatitis with an inflammatory mass of the pancreatic head, with special reference to locoregional complications. *J. Nippon Med. Sch.* 2013. Vol. 80. P. 148–154.
4. Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 86. P. 820–828.
5. Anazawa T., Balamurugan A. N., Bellin M., et al. Human islet isolation for autologous transplantation: comparison of yield and function using SERVA/Nordmark versus Roche enzymes. *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9. P. 2383–2391.
6. Bachmann K., Tomkoetter L., Erbes J., et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J. Am. Coll. Surg.* 2014. Vol. 219. P. 208–216.
7. Bachmann K., Tomkoetter L., Kutup A., et al. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving

- pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2013. Vol. 258. P. 815–820. Discussion 20–21.
8. Balamurugan A. N., Loganathan G., Bellin M. D., et al. A new enzyme mixture to increase the yield and transplant rate of autologous and allogeneic human islet products. *Transplantation*. 2012. Vol. 93. P. 693–702.
 9. Barbier L., Jamal W., Dokmak S., et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB (Oxford)*. 2013.
 10. Behrman S. W., Mulloy M. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations. *Am. Surg.* 2006. Vol. 72. P. 297–302.
 11. Bellin M. D., Beilman G. J., Dunn T. B., et al. Islet autotransplantation to preserve beta cell mass in selected patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus undergoing total pancreatectomy. *Pancreas*. 2013. Vol. 42. P. 317–321.
 12. Bellin M. D., Beilman G. J., Sutherland D. E., et al. How durable is total pancreatectomy and intraportal islet cell transplantation for treatment of chronic pancreatitis? *J. Am. Coll. Surg.* 2019. Vol. 228. P. 329–339.
 13. Bellin M. D., Carlson A. M., Kobayashi T., et al. Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 47. P. 37–44.
 14. Bellin M. D., Forlenza G. P., Majumder K., et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation resolves pain in young children with severe chronic pancreatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. P. 440–445.
 15. Bellin M. D., Freeman M. L., Gelrud A., et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatol.* 2014. Vol. 14. P. 27–35.
 16. Bellin M. D., Freeman M. L., Schwarzenberg S. J., et al. Quality of life improves for pediatric patients after total pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. H.* 2011. Vol. 9. P. 793–799.
 17. Bellin M. D., Gelrud A., Arreaza-Rubin G., et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation: summary of an NIDDK Workshop. *Ann. Surg.* 2015. Vol. 261. P. 21–29.
 18. Bellin M. D., Kerdichairat T., Beilman G. J., et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation improves quality of life in patients with refractory recurrent acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. P. 1317–1323.
 19. Bellin M. D., Prokhoda P., Hodges J. S., et al. Age and disease duration impact outcomes of total pancreatectomy and islet autotransplant for PRSS1 hereditary pancreatitis. *Pancreas*. 2018. Vol. 47. P. 466–470.
 20. Bellin M. D., Sutherland D. E., Robertson R. P. Pancreatectomy and autologous islet transplantation for painful chronic pancreatitis: indications and outcomes. *Hosp. Pract (1995)*. 2012. Vol. 40. P. 80–87.
 21. Beltran del Rio M., Georgiev G. I., Cercone R., Tiwari M., Rilo H. L. Continuous glucose monitoring analysis as predictor of islet yield and insulin requirements in autologous islet transplantation after complete pancreatectomy. *J. Diab. Sci. Technol.* 2014. Vol. 8. P. 1097–1104.
 22. Bhayani N. H., Enomoto L. M., Miller J. L., et al. Morbidity of total pancreatectomy with islet cell autotransplantation compared to total pancreatectomy alone. *HPB (Oxford)*. 2014. Vol. 16. P. 522–527.
 23. Billings B. J., Christein J. D., Harmsen W. S., et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J. Gastrointest. Surg.* 2005. Vol. 9. P. 1059–1066. Discussion 66–67.
 24. Bondoc A. J., Abu-El-Hajja M., Nathan J. D. Pediatric pancreas transplantation, including total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017. Vol. 26. P. 250–256.
 25. Buchler M. W., Friess H., Muller M. W., Wheatley A. M., Beger H. G. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1995. Vol. 169. P. 65–69. Discussion 9–70.
 26. Buhler L., Anderegg E., Fournier B., et al. Indications for human islet transplantation: chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Transplantation Proceedings*. 1995. Vol. 27. P. 3148–3149.
 27. Cahen D. L., Gouma D. J., Laramie P., et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. P. 1690–1695.
 28. Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 676–684.
 29. Chinnakotla S., Beilman G. J., Dunn T. B., et al. Factors predicting outcomes after a total pancreatectomy and islet autotransplantation lessons learned from over 500 cases. *Ann. Surg.* 2015. Vol. 262. P. 610–622.
 30. Chinnakotla S., Bellin M. D., Schwarzenberg S. J., et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in children for chronic pancreatitis: indication, surgical techniques, postoperative management, and long-term outcomes. *Ann. Surg.* 2014. Vol. 260. P. 56–64.
 31. Chinnakotla S., Radosevich D. M., Dunn T. B., et al. Long-term outcomes of total pancreatectomy and islet autotransplantation for hereditary/genetic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2014. Vol. 218. P. 530–543.
 32. Crippa S., Tamburrino D., Partelli S., et al. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. 2011. Vol. 149. P. 79–86.
 33. Demir I. E., Tiefertunk E., Maak M., Friess H., Ceyhan G. O. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2011. Vol. 396. P. 151–60.
 34. Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003. Vol. 35. P. 553–558.
 35. Dorlon M., Owczarski S., Wang H. J., Adams D., Morgan K. Increase in postoperative insulin requirements does not lead to decreased quality of life after total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis. *Am. Surgeon*. 2013. Vol. 79. P. 676–680.

36. Drewes A. M., Bouwense S. A. W., Campbell C. M., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17. P. 720–731.
37. Drewes A. M., Krarup A. L., Detlefsen S., Malmstrom M. L., Dimceviski G., Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut*. 2008. Vol. 57. P. 1616–1627.
38. Dunderdale J., McAuliffe J. C., McNeal S. F., et al. Should pancreatectomy with islet cell autotransplantation in patients with chronic alcoholic pancreatitis be abandoned? *J. Am. Coll. Surg.* 2013. Vol. 216. P. 591–596.
39. Epelboym I., Winner M., DiNorcia J., et al. Quality of life in patients after total pancreatectomy is comparable with quality of life in patients who undergo a partial pancreatic resection. *J. Surg. Res.* 2014. Vol. 187. P. 189–196.
40. Farkas G., Leindler L., Daroczi M., Farkas G., Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2006. Vol. 391. P. 338–342.
41. Forlenza G. P., Chinnakotla S., Schwarzenberg S. J., et al. Near-euglycemia can be achieved safely in pediatric total pancreatectomy islet autotransplant recipients using an adapted intravenous insulin infusion protocol. *Diabetes Technol. Ther.* 2014. Vol. 16. P. 706–713.
42. Frokjaer J. B., Akisik F., Farooq A., et al. Guidelines for the diagnostic cross sectional imaging and severity scoring of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. P. 764–773.
43. Garcea G., Weaver J., Phillips J., et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis a series of 85 consecutive patients. *Pancreas*. 2009. Vol. 38. P. 1–7.
44. Garcea G., Pollard C. A., Illouz S., Webb M., Metcalfe M. S., Dennison A. R. Patient satisfaction and cost-effectiveness following total pancreatectomy with islet cell transplantation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2013. Vol. 42. P. 322–328.
45. Georgiev G., Beltran del Rio M., Gruessner A., et al. Patient quality of life and pain improve after autologous islet transplantation (AIT) for treatment of chronic pancreatitis: 53 patient series at the University of Arizona. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15. P. 40–45.
46. Gruessner R. W., Sutherland D. E., Dunn D. L., et al. Transplant options for patients undergoing total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2004. Vol. 198. P. 559–567. Discussion 68–69.
47. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008. Vol. 336. P. 1049–1051.
48. Hartwig W., Gluth A., Hinz U., et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann. Surg.* 2015. Vol. 261. P. 537–546.
49. Hildebrand P., Dudertadt S., Czymek R., et al. Different surgical strategies for chronic pancreatitis significantly improve long-term outcome: a comparative single center study. *Eur. J. Med. Res.* 2010. Vol. 15. P. 351–356.
50. Izbicki J. R., Bloechle C., Broering D. C., Knoefel W. T., Kuechler T., Broelsch C. E. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228. P. 771–779.
51. Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. T., Kuechler T., Binmoeller K. F., Broelsch C. E. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221. P. 350–358.
52. Jethwa P., Sodergren M., Lala A., et al. Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig. Liver Dis.* 2006. Vol. 38. P. 415–419.
53. John G. K., Singh V. K., Pasricha P. J., et al. Delayed gastric emptying (DGE) following total pancreatectomy with islet auto transplantation in patients with chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2015. Vol. 19. P. 1256–1261.
54. Johnston P. C., Kuei Lin Y., Matthew Walsh R., et al. Factors associated with islet yield and insulin independence after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in patients with chronic pancreatitis utilizing off-site islet isolation: Cleveland Clinic experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. P. jc20144298.
55. Keck T., Adam U., Makowiec F., et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery*. 2012. Vol. 152. P. S95–S102.
56. Keck T., Wellner U. F., Riediger H., et al. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures. *J. Gastrointest. Surg.* 2010. Vol. 14. P. 549–556.
57. Kelemen D., Horvath O. P. Clinical experience with different techniques of pancreatic head resection for chronic pancreatitis. *Dig. Surg.* 2002. Vol. 19. P. 28–34. Discussion – 5.
58. Kesseli S. J., Wagar M., Jung M. K., et al. Long-term glycemic control in adult patients undergoing remote vs. local total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. P. 643–649.
59. Khan K. M., Desai C. S., Kalb B., et al. MRI prediction of islet yield for autologous transplantation after total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2013. Vol. 58. P. 1116–1124.
60. Klaiber U., Alldinger I., Probst P., et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: 10-year follow-up of a randomized controlled trial comparing the Beger procedure with the Berne modification. *Surgery*. 2016.
61. Klempa I., Spatny M., Menzel J., et al. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation]. *Chirurg*. 1995. Vol. 66. P. 350–359.

62. Koning J., Seiler C.M., Sauerland S., et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection — a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery*. 2008. Vol. 143. P. 490–498.
63. Kotagal M., Slusher J., Ahmad S., et al. In-hospital and 90-day outcomes after total pancreatectomy with islet autotransplantation for pediatric chronic and acute recurrent pancreatitis. *Am. J. Transplant.* 2019. Vol. 19. P. 1187–1194.
64. Lundberg R., Beilman G. J., Dunn T. B., et al. Metabolic assessment prior to total pancreatectomy and islet autotransplant. Utility, limitations and potential. *Am. J. Transplant.* 2013. Vol. 13. P. 2664–2671.
65. Madhavan B., Yue S., Galli U., et al. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum-exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity. *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136. P. 2616–2627.
66. Malka D., Hammel P., Sauvanet A., et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000. Vol. 119. P. 1324–1332.
67. Mobius C., Max D., Uhlmann D., et al. Five-year follow-up of a prospective non-randomised study comparing duodenum-preserving pancreatic head resection with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2007. Vol. 392. P. 359–364.
68. Mokadem M., Nouredine L., Howard T., et al. Total pancreatectomy with islet cell transplantation vs intrathecal narcotic pump infusion for pain control in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. P. 4160–4167.
69. Morgan K., Owczarski S. M., Borckardt J., Madan A., Nishimura M., Adams D. B. Pain control and quality of life after pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16. P. 129–133.
70. Morgan K. A., Borckardt J., Balliet W., Owczarski S. M., Adams D. B. How are select chronic pancreatitis patients selected for total pancreatectomy with islet autotransplantation? Are there psychometric predictors? *J. Am. Coll. Surgeons*. 2015. Vol. 220. P. 693–698.
71. Morgan K. A., Lancaster W. P., Owczarski S. M., Wang H. J., Borckardt J., Adams D. B. Patient selection for total pancreatectomy with islet autotransplantation in the surgical management of chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surgeons*. 2018. Vol. 226. P. 446–452.
72. Morgan K. A., Theruvath T., Owczarski S., Adams D. B. Total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis: do patients with prior pancreatic surgery have different outcomes? *Am. Surgeon*. 2012. Vol. 78. P. 893–896.
73. Muller M. W., Friess H., Kleeff J., et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann. Surg.* 2007. Vol. 246. P. 966–974. Discussion 74–75.
74. Muller M. W., Friess H., Leitzbach S., et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2008. Vol. 196. P. 364–372.
75. Muller M. W., Friess H., Martin D. J., Hinz U., Dahmen R., Buchler M. W. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2008. Vol. 95. P. 350–356.
76. Ong S. L., Pollard C., Rees Y., et al. Ultrasound changes within the liver after total pancreatectomy and intrahepatic islet cell autotransplantation. *Transplantation*. 2008. Vol. 85. P. 1773–1777.
77. Papas K. K., Bellin M. D., Sutherland D. E., et al. Islet oxygen consumption rate (OCR) dose predicts insulin independence in clinical islet autotransplantation. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0134428.
78. Quartuccio M., Hall E., Singh V., et al. Glycemic predictors of insulin independence after total pancreatectomy with islet autotransplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 801–809.
79. Riediger H., Adam U., Fischer E., et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11. P. 949–959. Discussion 59–60.
80. Rossi R. L., Soeldner J. S., Braasch J. W., et al. Segmental pancreatic autotransplantation with pancreatic ductal occlusion after near total or total pancreatic resection for chronic pancreatitis. Results at 5- to 54-month follow-up evaluation. *Ann. Surg.* 1986. Vol. 203. P. 626–636.
81. Shahbazov R., Naziruddin B., Salam O., et al. The impact of surgical complications on the outcome of total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Am. J. Surg.* 2020. Vol. 219. P. 99–105.
82. Sheel A. R. G., Baron R. D., Sarantis I., et al. The diagnostic value of Rosemont and Japanese diagnostic criteria for 'indeterminate', 'suggestive', 'possible' and 'early' chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. P. 774–784.
83. Strate T., Bachmann K., Busch P., et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis. Long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. P. 1406–1411.
84. Strate T., Taherpour Z., Bloechle C., et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2005. Vol. 241. P. 591–598.
85. Suszynski T. M., Wilhelm J. J., Radosevich D. M., et al. Islet size index as a predictor of outcomes in clinical islet autotransplantation. *Transplantation*. 2014. Vol. 97. P. 1286–1291.
86. Sutherland D. E., Matas A. J., Najarian J. S. Pancreatic islet cell transplantation. *Surg. Clin. North Am.* 1978. Vol. 58. P. 365–382.
87. Sutherland D. E., Radosevich D. M., Bellin M. D., et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. Vol. 214. P. 409–424.
88. Tai D. S., Shen N., Szot G. L., et al. Autologous islet transplantation with remote islet isolation after pancreas resection for chronic pancreatitis. *JAMA Surgery*. 2015. Vol. 150. P. 118–124.
89. Takita M., Lara L. F., Naziruddin B., et al. Effect of the duration of chronic pancreatitis on pancreas islet yield

- and metabolic outcome following islet autotransplantation. *J. Gastrointest. Surg.* 2015.
90. Takita M., Naziruddin B., Matsumoto S., et al. Body mass index reflects islet isolation outcome in islet autotransplantation for patients with chronic pancreatitis. *Cell Transplant.* 2011. Vol. 20. P. 313–322.
 91. Takita M., Naziruddin B., Matsumoto S., et al. Implication of pancreatic image findings in total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 103–108.
 92. Trinh K. V., Smith K. D., Gardner T. B. Patient and procedural factors associated with increased islet cell yield in total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Pancreas.* 2018.
 93. Wagar M. K., Magnuson J., Liu P. T., et al. The impact of using an intraoperative goal directed fluid therapy protocol on clinical outcomes in patients undergoing total pancreatectomy and islet cell autotransplantation. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 586–591.
 94. Wahoff D. C., Papalois B. E., Najarian J. S., et al. Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. *Ann. Surg.* 1995. Vol. 222. P. 562–575. Discussion 75–79.
 95. Wahoff D. C., Papalois B. E., Najarian J. S., et al. Islet autotransplantation after total pancreatectomy in a child. *J. Pediatr. Surg.* 1996. Vol. 31. P. 132–135. Discussion 5–6.
 96. Walsh R. M., Saavedra J. R., Lentz G., et al. Improved quality of life following total pancreatectomy and auto-islet transplantation for chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16. P. 1469–1477.
 97. Wang H., Desai K. D., Dong H., et al. Prior surgery determines islet yield and insulin requirement in patients with chronic pancreatitis. *Transplantation.* 2013. Vol. 95. P. 1051–1057.
 98. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P., et al. Chronic pancreatitis. An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016. Vol. 16. P. 218–224.
 99. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T., et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2018.
 100. Wilson G. C., Ahmad S. A., Schauer D. P., Eckman M. H., Abbott D. E. Cost-effectiveness of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for the treatment of minimal change chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2015. Vol. 19. P. 46–54. Discussion – 5.
 101. Wilson G. C., Sutton J. M., Abbott D. E., et al. Long-term outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation: is it a durable operation? *Ann. Surg.* 2014. Vol. 260. P. 659–665. Discussion 65–67.
 102. Wilson G. C., Sutton J. M., Salehi M., et al. Surgical outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in pediatric patients. *Surgery.* 2013. Vol. 154. P. 777–783. Discussion 83–84.
 103. Wilson G. C., Sutton J. M., Smith M. T., et al. Completion pancreatectomy and islet cell autotransplantation as salvage therapy for patients failing previous operative interventions for chronic pancreatitis. *Surgery.* 2015. Vol. 158. P. 872–878.
 104. Wilson G. C., Sutton J. M., Smith M. T., et al. Total pancreatectomy with islet cell autotransplantation as the initial treatment for minimal-change chronic pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2015. Vol. 17. P. 232–238.
 105. Wu Q., Zhang M., Qin Y., et al. Systematic review and meta-analysis of islet autotransplantation after total pancreatectomy in chronic pancreatitis patients. *Endocr. J.* 2015. Vol. 62. P. 227–234.
 106. Young M. C., Theis J. R., Hodges J. S., et al. Preoperative computerized tomography and magnetic resonance imaging of the pancreas predicts pancreatic mass and functional outcomes after total pancreatectomy and islet autotransplant. *Pancreas.* 2016.

УДК 616.37-002.2-059-[089.87 : 611.379](042.3).83(100)

doi: 10.33149/vkp.2021.02.01

Роль тотальної панкреатектомії з аутоотрансплантацією острівців у лікуванні хронічного панкреатиту: доповідь з Міжнародного консенсусу з хронічного панкреатиту

M. Abu-El-Haija^{1,2}, T. Anazawa³, G. J. Beilman⁴, M. G. Besselink⁵, M. Del Chiaro⁶, I. E. Demir⁷, A. R. Dennison⁸, V. Dudeja⁹, M. L. Freeman¹⁰, H. Friess⁷, T. Hackert¹¹, J. Kleeff¹², J. Laukkanen¹³, M. F. Levy¹⁴, J. D. Nathan¹⁵, J. Werner¹⁶, J. A. Windsor¹⁷, J. P. Neoptolemos¹⁸, A. R. G. Sheel¹⁹, T. Shimosegawa²⁰, D. C. Whitcomb²¹, M. D. Bellin^{4,22}

¹Відділення дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології, Медичний центр дитячої лікарні Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США

²Кафедра педіатрії, Медичний коледж, Університет Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США

³Відділення гепатобіліарної-панкреатичної хірургії і трансплантації, відділення хірургії, Вища школа медицини, Кіотський університет, Японія

⁴Відділення хірургії, Медичний центр університету Міннесоти, Міннеаполіс, Міннесота, США

⁵Хірургічне відділення, Гастроентерологія і нутриціологія Амстердама, Університетський медичний центр Амстердама, Амстердамський університет, Нідерланди

⁶Хірургічне відділення, Медичний кампус університету Аншутц у Колорадо, Денвер, Колорадо, США

⁷Хірургічне відділення, Клініка Рехтс дер Ізар, Медичний факультет, Технічний університет Мюнхена, Мюнхен, Німеччина

⁸Відділення гепатобіліарної і панкреатичної хірургії, Лестерський університет, Великобританія

⁹Відділення хірургії, Університет Майамі, Майамі, Флорида, США

¹⁰Кафедра медицини, Міннесотський університет, Міннеаполіс, Міннесота, США

¹¹Відділення загальної, вісцеральної і трансплантаційної хірургії, Гейдельберзький університет, Німеччина

¹²Відділення вісцеральної, судинної і ендокринної хірургії, Галле-Віттенберзький університет імені Мартіна Лютера, Галле, Німеччина

¹³Кафедра гастроентерології та хірургії травної системи, Університетська клініка Тампере і Факультет медицини і технологій охорони здоров'я, Університет Тампере, Фінляндія

¹⁴Кафедра трансплантаційної хірургії, відділення хірургії, Університет Співдружності Вірджинії, Річмонд, Вірджинія, США

¹⁵Відділення дитячої загальної та торакальної хірургії, Медичний центр дитячої лікарні Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США

¹⁶Відділення загальної, вісцеральної і трансплантаційної хірургії, Мюнхенський університет Людвіга-Максимиліана, Німеччина

¹⁷Центр хірургічних і трансляційних досліджень, факультет медицини і охорони здоров'я, Оклендський університет, Окленд, Нова Зеландія

¹⁸Кафедра загальної, вісцеральної і трансплантаційної хірургії, Гейдельберзький університет, Гейдельберг, Німеччина

¹⁹Кафедра молекулярної і клінічної онкологічної медицини, Інститут трансляційної медицини, Ліверпульський університет, Ліверпуль, Великобританія

²⁰Кафедра гастроентерології, Вища школа медицини Університету Тохоку, Сендай, Японія

²¹Кафедра медицини і кафедра генетики людини, Піттсбургський університет, Піттсбург, Пенсільванія, США

²²Кафедра педіатрії, Масонська дитяча лікарня Міннесотського університету, Міннеаполіс, Міннесота, США

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 762–771.

Ключові слова: тотальна панкреатектомія з аутоотрансплантацією острівцевих клітин, панкреатектомія, власна острівцева клітина, панкреатит, діабет

Вступ. Було досягнуто порозуміння стосовно доцільності тотальної панкреатектомії з аутоотрансплантацією острівцевих клітин підшлункової залози (ТПАОК). Ми прагнули визначити показання і результати ТПАОК.

Методи. Досвідчені лікарі-вчені з Північної Америки, Азії та Європи вивчили літературні дані для того, щоб відповісти на шість запитань, обраних групою авторів. Консенсус досягнутий шляхом голосування.

Результати. Були досягнуті консенсусні положення і тверда згода про те, що (Q1) ТПАОК може поліпшити якість життя, зменшити біль і застосування опіоїдів і, можливо, скоротити використання медичних ресурсів; що (Q3) ТПАОК забезпечує переваги щодо вуглеводного обміну у порівнянні з тільки тотальною панкреатектомією; що (Q4) основним показанням до застосування ТПАОК є знеболювання при відсутності певних медичних і психологічних протипоказань; і що (Q6) трансплантація острівцевої маси може вплинути на результати цукрового діабету. Була

досягнута умовна домовленість про те, що (Q2) роль ТПАОК для всіх форм хронічного панкреатиту ще не визначена, відсутні порівняльні дослідження, і що (Q5) рання операція, ймовірно, поліпшить результати у порівнянні з пізньою.

Висновки. Робочою групою була досягнута згода за показаннями і результатами ТПАОК. Необхідні подальші дослідження, щоб вивчити довгострокові результати і оптимізувати зусилля з відбору пацієнтів.

УДК 616.37-002.2-059-[089.87 : 611.379](042.3).83(100)

doi: 10.33149/vkp.2021.02.01

RU Роль тотальной панкреатэктомии с аутоотрансплантацией островков в лечении хронического панкреатита: доклад из Международного консенсуса по хроническому панкреатиту

M. Abu-El-Haija^{1, 2}, T. Anazawa³, G. J. Beilman⁴, M. G. Besselink⁵, M. Del Chiaro⁶, I. E. Demir⁷, A. R. Dennison⁸, V. Dudeja⁹, M. L. Freeman¹⁰, H. Friess⁷, T. Hackert¹¹, J. Kleeff¹², J. Laukkanen¹³, M. F. Levy¹⁴, J. D. Nathan¹⁵, J. Werner¹⁶, J. A. Windsor¹⁷, J. P. Neoptolemos¹⁸, A. R. G. Sheel¹⁹, T. Shimosagawa²⁰, D. C. Whitcomb²¹, M. D. Bellin^{4, 22}

¹Отделение детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, Медицинский центр детской больницы Цинциннати, Цинциннати, Огайо, США

²Кафедра педиатрии, Медицинский колледж, Университет Цинциннати, Цинциннати, Огайо, США

³Отделение гепатобилиарной-панкреатической хирургии и трансплантации, отделение хирургии, Высшая школа медицины, Киотский университет, Япония

⁴Отделение хирургии, Медицинский центр Миннесотского университета, Миннеаполис, Миннесота, США

⁵Хирургическое отделение, Гастроэнтерология и нутрициология Амстердама, Университетский медицинский центр Амстердама, Амстердамский университет, Нидерланды

⁶Хирургическое отделение, Медицинский кампус университета Анштутц в Колорадо, Денвер, Колорадо, США

⁷Хирургическое отделение, Клиника Рехтс дер Изар, Медицинский факультет, Технический университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

⁸Отделение гепатобилиарной и панкреатической хирургии, Лестерский университет, Великобритания

⁹Отделение хирургии, Университет Майами, Майами, Флорида, США

¹⁰Кафедра медицины, Миннесотский университет, Миннеаполис, Миннесота, США

¹¹Отделение общей, висцеральной и трансплантационной хирургии, Гейдельбергский университет, Германия

¹²Отделение висцеральной, сосудистой и эндокринной хирургии, Галле-Виттенбергский университет имени Мартіна Лютера, Галле, Германия

¹³Кафедра гастроэнтерологии и хирургии пищеварительной системы, Университетская клиника Тампере и Факультет медицины и технологий здравоохранения, Университет Тампере, Финляндия

¹⁴Кафедра трансплантационной хирургии, отделение хирургии, Университет Содружества Виргинии, Ричмонд, Виргиния, США

¹⁵Отделение детской общей и торакальной хирургии, Медицинский центр детской больницы Цинциннати, Цинциннати, Огайо, США

¹⁶Отделение общей, висцеральной и трансплантационной хирургии, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана, Германия

¹⁷Центр хирургических и трансляционных исследований, факультет медицины и здравоохранения, Оклендский университет, Окленд, Новая Зеландия

¹⁸Кафедра общей, висцеральной и трансплантационной хирургии, Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия

¹⁹Кафедра молекулярной и клинической онкологической медицины, Институт трансляционной медицины, Ливерпульский университет, Ливерпуль, Великобритания

²⁰Кафедра гастроэнтерологии, Высшая школа медицины Университета Тохoku, Сендай, Япония

²¹Кафедра медицины и кафедра генетики человека, Питтсбургский университет, Питтсбург, Пенсильвания, США

²²Кафедра педиатрии, Массонская детская больница Миннесотского университета, Миннеаполис, Миннесота, США

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 762–771.

Ключевые слова: тотальная панкреатэктомия с ауто-трансплантацией островковых клеток, панкреатэктомия, собственная островковая клетка, панкреатит, диабет

Введение. Было достигнуто понимание целесообразности тотальной панкреатэктомии с ауто-трансплантацией островковых клеток поджелудочной железы (ТПАОК). Мы стремились определить показания и результаты ТПАОК.

Методы. Опытные врачи-ученые из Северной Америки, Азии и Европы изучили литературные данные для того, чтобы ответить на шесть вопросов, выбранных группой авторов. Консенсус достигнут путем голосования.

Результаты. Были достигнуты консенсусные положения и твердое согласие о том, что (Q1) ТПАОК может улучшить качество жизни, уменьшить боль и применение опиоидов и, возможно, сократить использование медицинских ресурсов; что (Q3) ТПАОК обеспечивает преимущества в отношении углеводного обмена по сравнению с только тотальной панкреатэктомией; что (Q4) основным показанием к применению ТПАОК является обезболивание при отсутствии определенных медицинских и психологических противопоказаний; и что (Q6) трансплантация островковой массы может повлиять на исходы сахарного диабета. Была достигнута условная договоренность о том, что (Q2) роль ТПАОК для всех форм хронического панкреатита еще не определена, отсутствуют сравнительные исследования, и что (Q5) ранняя операция, вероятно, улучшит результаты по сравнению с поздней.

Выводы. Рабочей группой было достигнуто соглашение по показаниям и результатам ТПАОК. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить долгосрочные результаты и оптимизировать усилия по отбору пациентов.

EN The role of total pancreatectomy with islet autotransplantation in the treatment of chronic pancreatitis: a report from the International Consensus Guidelines in chronic pancreatitis

M. Abu-El-Haija^{1,2}, T. Anazawa³, G. J. Beilman⁴, M. G. Besselink⁵, M. Del Chiaro⁶, I. E. Demir⁷, A. R. Dennison⁸, V. Dudeja⁹, M. L. Freeman¹⁰, H. Friess⁷, T. Hackert¹¹, J. Kleeff¹², J. Laukkanen¹³, M. F. Levy¹⁴, J. D. Nathan¹⁵, J. Werner¹⁶, J. A. Windsor¹⁷, J. P. Neoptolemos¹⁸, A. R. G. Sheel¹⁹, T. Shimosawa²⁰, D. C. Whitcomb²¹, M. D. Bellin^{4,22}

¹Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

²Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

³Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan

⁴Department of Surgery, University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, MN, USA

⁵Department of Surgery, Amsterdam Gastroenterology and Metabolism, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, the Netherlands

⁶Department of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Denver, CO, USA

⁷Department of Surgery, Klinikum Rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany

⁸Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, University of Leicester, UK

⁹Department of Surgery, University of Miami, Miami, FL, USA

¹⁰Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

¹¹Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Germany

¹²Department of Visceral, Vascular and Endocrine Surgery, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

¹³Department of Gastroenterology and Alimentary Tract Surgery, Tampere University Hospital, Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Finland

¹⁴Division of Transplant Surgery, Department of Surgery, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

¹⁵Division of Pediatric General and Thoracic Surgery Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

¹⁶Department of General, Visceral, and Transplant Surgery, University of Munich, LMU, Germany

¹⁷Surgical and Translational Research Centre, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

¹⁸Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

¹⁹Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

²⁰Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

²¹Department of Medicine, Cell Biology & Physiology, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

²²Department of Pediatrics, University of Minnesota Masonic Children's Hospital, Minneapolis, MN, USA

Pancreatology. 2020. Vol. 20, No 4. P. 762–771.

Key words: total pancreatectomy with islet autotransplantation, pancreatectomy, autoislet, pancreatitis, diabetes

Background. Advances in our understanding of total pancreatectomy with islet autotransplantation (TPIAT) have been made. We aimed to define indications and outcomes of TPIAT.

Methods. Expert physician-scientists from North America, Asia, and Europe reviewed the literature to address six questions selected by the writing group as high priority topics. A consensus was reached by voting on statements generated from the review.

Results. Consensus statements were voted upon with strong agreement reached that (Q1) TPIAT may improve quality of life, reduce pain and opioid use, and potentially reduce medical utilization; that (Q3) TPIAT offers glycemic benefit over TP alone; that (Q4) the main indication for TPIAT is disabling pain, in the absence of certain medical and psychological contraindications; and that (Q6) islet mass transplanted and other disease features may impact diabetes mellitus outcomes. Conditional agreement was reached that (Q2) the role of TPIAT for all forms of CP is not yet identified and that head-to-head comparative studies are lacking, and that (Q5) early surgery is likely to improve outcomes as compared to late surgery.

Conclusions. Agreement on TPIAT indications and outcomes has been reached through this working group. Further studies are needed to answer the long-term outcomes and maximize efforts to optimize patient selection.