

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ



УДК 616.37–089.87

ТОТАЛЬНА ПАНКРЕАТЕКТОМІЯ

А. В. Скумс, К. В. Криничка

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

TOTAL PANCREATECTOMY

A. V. Skums, K. V. Krinichka

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Пошук джерел літератури проведений по електронних базах даних PubMed, Springer за ключовими словами "тотальна панкреатектомія", "резекція підшлункової залози", "панкреатодуоденектомія", "панкреатогенний цукровий діабет". Для аналізу опрацьовані статті з 1889 по 2016 р.

З усіх онкологічних захворювань в США рак підшлункової залози (ПЗ) посідає 10—те місце за поширенням та 4—те місце — за рівнем смертності. Захворюваність на рак ПЗ прогресивно збільшується кожного року у середньому на 1,3% [1]. За відсутності патогномічних симптомів і, в зв'язку з цим, пізньої діагностики на момент встановлення діагнозу лише у 15 — 20% пацієнтів пухлина є резектабельною [2]. Зважаючи на радіо— та хіміорезистентність таких пухлин, єдиним потенційним шансом хворих на одужання є радикальне хірургічне втручання [3].

У теперішній час з приводу пухлин органів панкреатодуоденальної зони виконують такі резекційні втручання: панкреатодуоденальну резекцію (ПДР, панкреатодуоденектомію, операцію Kausch — Whipple), дистальну резекцію ПЗ, центральну резекцію ПЗ, тотальну панкреатектомію (ТПЕ).

В сучасній літературі термін "тотальна панкреатектомія" визначає повне видалення ПЗ, як правило, з дванадцятипалою кишкою та селезінкою.

Вперше з метою встановлення можливості жити без ПЗ О. Minkowski, J. F. Meiring у 1889 р. в Страсбурзі видалили ПЗ у собаки [4]. Тварина вижила, у подальшому в неї виникла глюкозурія. Це було першим документальним підтвердженням того, що життя без ПЗ можливе [5]. Існують дані, що першу ТПЕ виконав ще у 1884 р. німецький хірург Т. Billroth, про що було повідомлено на конгресі медицини в Парижі у 1901 р. [6]. Проте, крім цього повідомлення, інших документальних підтверджень виконання такої операції немає. Перший формальний опис ТПЕ у людини з приводу раку ПЗ, виконаної у 1942 р. в Портленді, належить Е. W. Rokey [7]. Пацієнт помер від жовчного перитоніту на 15—ту добу після операції. Вже через 1 міс J. T. Priestley успішно виконав ТПЕ у хворого з приводу інсуліноми. А у 1946 р. у клініці Мейо здійснені 4 операції ТПЕ [8]. У 1949 р. J. Priestley опублікував результати спостереження за пацієнтом протягом 5,5 року після ТПЕ, довівши можливість адекватної компенсації метаболічних розладів [9]. ТПЕ з приводу хронічного панкреатиту виконав О. Т. Clagett у 1946 р. Основними показаннями до операції автор вважав виражений больовий синдром та обст-

рукцію протоки ПЗ у хворих після неефективного дренажного втручання [10]. У 1954 р. D. E. Ross, у 1958 р. M. R. Porter здійснили ТПЕ з метою уникнення ускладнень загоєння панкреатодигестивного анастомозу [11]. У 1963 р. G. T. Watts повідомив про виконання ТПЕ з приводу гострого панкреатиту [12]. Вперше видалення кукси ПЗ з приводу ускладнень після ПДР виконане у 1964 р. в клініці Мейо [11]. У 1977 р. в клініці Університету Міннесоти R. W. Gruessner та D. E. Sutherland вперше виконали ТПЕ з ауто-трансплантацією клітин підшлункових островців [13]. Перша лапароскопічна ТПЕ виконана в Бордо (Франція) у 2003 р., проте, реконструктивний етап операції здійснений з використанням серединного мінідоступу (довжиною 8 — 10 см) [14]. Лише через 10 років B. Dallemagne та співавтори здійснили ТПЕ повністю з використанням лапароскопічного доступу [15]. У 2014 р. H. Sunagawa та співавтори повідомили про перше лапароскопічне видалення кукси ПЗ через 1 рік після лапароскопічної ПДР з приводу рецидиву аденокарциноми в дистальній частині ПЗ [16].

У 1960 р. J. M. Howard та G. H. Jordan відзначали високу (37%) періопераційну смертність хворих після ТПЕ, показники однорічного виживання були зіставні з такими після інших резекційних втручань. У зв'язку з цим автори не рекомендували виконувати ТПЕ, вважаючи її операцією високого ризику. Висока летальність була пов'язана з формуванням панкреатогенного цукрового діабету, втратою маси тіла, діареєю, мальабсорбцією та складністю їх корекції. Недостатність екзокринної функції ПЗ ще більше поглиблювала проблеми контролю діабету, погіршувала засвоєння жиророзчинних вітамінів, зокрема, вітаміну D, що спричиняло остеопатію та остеопороз. Таким чином, через високу післяопераційну смертність, неспроможність компенсувати апанкреатичний стан та суттєве погіршення якості життя пацієнтів ТПЕ перестали виконувати. Операцією вибору з приводу новоутворень ПЗ вважали ПДР.

Проте, низькі показники п'ятирічного виживання (5 — 10%) після операції Kausch—Whipple з приводу раку ПЗ стимулювали у 70—ті роки минулого сторіччя більш широке впровадження ТПЕ з метою збільшення онкологічної радикальності [11].

До переваг ТПЕ належать підвищення резектабельності при раку ПЗ; можливість радикального лікування за мультицентричного і дифузного пухлинного ураження ПЗ; можливість виконання більш радикальної лімфадек-

Кількість ТПЕ за даними літератури

Автор	кількість ТПЕ	Первинна ТПЕ		Вторинна ТПЕ		Смертність після операції	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
A. Govindarajan та співавт. [22]	173	173	100	–	–	5	2,9
M. W. Muller та співавт. [11]	147	124	84,3	23	15,7	7	4,8
M. M. Murphy та співавт. [24]	4013	4013	10	–	–	341	8,5
R. Casadei та співавт. [25]	20	11	55	9	45	1	5
M. S. Janot та співавт. [17]	63	45	71,4	18	28,6	4	6,25
M. Almond та співавт. [26]	136	98	72,1	38	27,9	30	22
W. Hartwig та співавт. [3]	596	507	85	89	15	2	3,7
W. C. Johnston та співавт. [21]	5726	4067	70	1659	30	316	5,5

нектомії; більш повне видалення парапанкреатичних тканин; відсутність панкреатодигестивного анастомозу та ускладнень його загоєння [17 – 20].

M. W. Muller та співавтори [11] узагальнили результати виконання 147 операцій ТПЕ за період з 2001 по 2006 р. в Університетській клініці Хайдельберга (Німеччина). Їх частота становила 10% в структурі всіх видів резекції ПЗ з приводу її злоякісних новоутворень, з них 15% – виконані "через технічні причини" або внаслідок утворення після операції нориці ПЗ.

Сьогодні частота виконання ТПЕ серед усіх видів резекції ПЗ в провідних панкреатологічних центрах світу становить від 6,7 до 19,5% з тенденцією до збільшення (див. таблицю) [17, 21 – 23]. В США, за даними National Cancer Data Base, кількість виконаних операцій ТПЕ збільшилася з 210 – у 1998 р. до 464 – у 2005 р. та 664 – у 2011 р. [21].

"Первинну" ТПЕ виконують у 70 – 72% хворих, "вторинну" (видалення кукси ПЗ з приводу ускладнень чи рецидиву пухлини після резекції) – у 28 – 30% [26].

В сучасній хірургії місце ТПЕ остаточно не визначене, що пов'язане з труднощами корекції абсолютної недостатності екзокриної та ендокриної функції ПЗ після операції.

Виконання ТПЕ показане як за пухлинних, так і непухлинних захворювань ПЗ за умови згоди хворих на операцію, їх достатнього інтелектуального рівня та соціального забезпечення для дотримання пожиттєвої замісної терапії.

Показаннями до виконання ТПЕ вважають.

1. Протокову аденокарциному ПЗ за умови, що виконання субтотальної панкреатектомії неможливе через технічні причини (мультицентричне ураження ПЗ, великі розміри пухлини – Т3,Т4, її центральне розташування, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах).

Так, у 34% пацієнтів за наявності аденокарциноми ПЗ виявлене мультицентричне ураження органа [27]. Пізніше дослідники відзначили мультицентричний ріст пухлини лише у 6 – 12% хворих [17].

2. Внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (IPMN) протоки ПЗ або мультифокальну IPMN бічних проток з ураженням всієї ПЗ.

IPMN вперше описана К. Ohhashi та співавторами у 1982 р. як непухлинне ураження протокової системи ПЗ з відносно сприятливим прогнозом. В подальшому погляди на біологічний потенціал захворювання були переглянуті, з 1996 р. за рекомендаціями ВООЗ, IPMN вважають потенційно злоякісним новоутворенням [28]. Частота виникнення рецидиву після резекції IPMN протоки ПЗ становить 25 – 100%. Всі пухлини слід видалити через високу ймовірність малигнізації. Асимптомні IPMN гілок протоки

ПЗ діаметром менше 3 см малигнізуються лише у 20% спостережень за 8 років. Тому за їх виявлення необхідний диференційований підхід [29]. За останніми даними, клітини пухлин IPMN мають тенденцію поширюватися по всій протоці ПЗ, тому часто одночасно з IPMN виникають протокові аденокарциноми [21].

3. Немоżliвість досягти рівня резекції R0 під час ПДР.

M. Wagner і співавтори [30] узагальнили досвід виконання радикальної резекції ПЗ у 211 хворих, єдиним незалежним чинником, що дозволяє прогнозувати виживання хворих при раку ПЗ, вони вважають "чистоту" зрізу. С. M. Schmidt і співавтори [31] обстежили 1579 пацієнтів після ПДР (1546) та ТПЕ (33) з приводу аденокарциноми ПЗ. ТПЕ виконували через неможливість досягти "чистого" зрізу (R0). Медіана виживання після ТПЕ була більшою, ніж після ПДР з R0 (відповідно 18 та 10 міс).

4. Одночасну інвазію пухлиною ПЗ черевного стовбура, загальної печінкової та гастродуоденальної артерій.

При аденокарциномі тіла ПЗ з інвазією черевного стовбура рекомендують виконувати дистальну панкреатектомію. Панкреатодуоденектомія з резекцією загальної печінкової артерії доцільна при інвазії пухлиною короткого сегмента загальної та власної печінкових артерій. А за одночасної інвазії пухлиною черевного стовбура, загальної печінкової та гастродуоденальної артерій для досягнення R0 резекції необхідно виконувати ТПЕ з реконструкцією печінкових артерій [32].

5. Неспроможність швів панкреатодигестивного анастомозу.

Частота неспроможності швів панкреатодигестивного анастомозу становить до 30% у спеціалізованих закладах. Панкреатична нориця Grade C (за класифікацією ISGPF), вторинні ускладнення якої потребують лише хірургічного лікування, виникла у 0,2 – 8,9% пацієнтів [33]. Вибір методу лікування неспроможності швів панкреатодигестивного анастомозу залежить від хірурга: чи залишити куксу ПЗ, чи видалити її. Перевагами залишення кукси ПЗ є технічна простота, менша тривалість операції, менша крововтрата, збереження ендокриної функції ПЗ. Можливі дренажування зони неспроможності, зовнішнє дренажування протоки ПЗ, стентування або оклюзія її з використанням фібринового клею, зашивання кукси ПЗ. Недоліком збереження кукси ПЗ є високий ризик персистенції нориці ПЗ і, як наслідок, повторна кровотеча, інфікування, що може бути фатальним для таких тяжко хворих. Видалення кукси ПЗ значно знижує ризик, проте, можливе виникнення лабільного діабету з відповідними ускладненнями [34].

C. D. Smith та співавтори узагальнили результати виконання релапаротомії у 178 (38%) хворих з 479, яким здійснено ПДР, за період з 1964 по 1988 р. в клініці Mayo [35]. З них в 11 хворих виконана екстирпація кукси ПЗ з приводу

перитоніту (у 9) та інтраабдомінальної кровотечі (у 2), летальність 64%. G. Balzano та співавтори [36] проаналізували хворих, яким здійснено релапаротомію після ПДР у зв'язку з пізньою кровотечею (у 19) та перитонітом (у 12). У 17 хворих кукса ПЗ збережена, у 14 — видалена разом з селезінкою. Летальність (27,8%), об'єм крововтрати і необхідність переливання компонентів крові були однаковими в обох групах. Після ектирпації кукси ПЗ необхідність у виконанні релапаротомії була значно меншою, ніж за її збереження (відповідно 7 і 59%, $p < 0,01$). На основі аналізу отриманих результатів автори рекомендували виконувати ектирпацію кукси ПЗ для лікування післяопераційної нориці ПЗ, ускладненої кровотечею або перитонітом.

M. Muller і співавтори [11] вважають, що за наявності факторів, що свідчать про високу ймовірність виникнення неспроможності швів анастомозу або технічні проблеми під час його формування, хірургічна бригада інтраопераційно має прийняти рішення про виконання первинної ТПЕ. Факторами, що свідчать про підвищений ризик утворення після операції нориці ПЗ, є м'яка консистенція тканини ПЗ, її жирова інфільтрація, малий діаметр протоки ПЗ, інтраопераційна крововтрата понад 400 мл, мультівисцеральна резекція [37].

6. Спадковий рак ПЗ (Hereditary pancreatic cancer).

Спадковий рак ПЗ є рідкісним генетичним захворюванням, зумовленим мутаціями генів BRCA2, PALB2 в 7 хромосомі. За даними V. Rebours і співавторів [38], ризик виникнення раку у сибсів у 87 разів вищий, ніж у середньому в популяції. Тому автори рекомендують постійний скринінг родичів хворих при спадковому раку ПЗ, при підтвердженні діагнозу виконувати ТПЕ. Починати скринінгове обстеження родичів необхідно за 5—10 років раніше, ніж вік, в якому було діагностовано онкологічне захворювання у пацієнта. Це дає можливість завчасно діагностувати та попередити інвазію раку ПЗ у навколишні тканини.

7. Мульгифокальне метастатичне ураження ПЗ (наприклад, рак нирки).

8. Рецидив пухлини в залишку ПЗ після резекційних втручань на органи.

9. Хронічний рецидивуючий панкреатит з больовим синдромом у хворих за неефективності попередніх дренажувальних операцій [39].

На думку O. T. Clagett і співавторів [10], ТПЕ має забезпечити усунення болу, спричиненого хронічним панкреатитом у термінальній стадії. Проте, численні дослідження показали, що лише у 30 — 60% хворих на хронічний панкреатит після ТПЕ відзначали суттєве зменшення вираженості больового синдрому. А виникнення після операції метаболічного синдрому значно погіршувало ситуацію [28].

З появою технології аутотрансплантації клітин панкреатичних островців у хворих при хронічному рецидивуючому панкреатиті з больовим синдромом за неефективності попередніх дренажувальних операцій результати ТПЕ вдалося покращити. За повідомленнями R. W. Guessner та D. E. Sutherland [40], у 78 (70%) з 112 пацієнтів після ТПЕ спостерігали зменшення вираженості больового синдрому та полегшення перебігу панкреатогенного діабету, у 33% пацієнтів досягнута повна компенсація ендокринної функції ПЗ.

Характерно, що з часом змінюються співвідношення показань до виконання ТПЕ. Так, до 1997 р. 46% операцій виконували з приводу аденокарциноми, 38% — хронічного панкреатиту, 8% — нейроендокринних пухлин, 8% — інших захворювань; з 1997 до 2006 р. 52% ТПЕ виконували

з приводу аденокарциноми, 19% — хронічного панкреатиту, 10% — метастатичного ураження при карциномі нирок, 8% — IPNM, 2% — нейроендокринних пухлин, 8% — інших причин; після 2006 р. з приводу аденокарциноми ТПЕ здійснювали у 38% спостережень, IPMN — у 22%, нейроендокринних пухлин — у 16%, метастатичного ураження ПЗ при карциномі нирки — у 14%, хронічного панкреатиту — в 11% [26].

Абсолютними протипоказаннями до виконання ТПЕ є: дисемінація клітин пухлини по очеревині; метастатичне ураження печінки при протоковій аденокарциномі; інвазія пухлиною черевного стовбура $> 180^\circ$ і/або верхньої брижової артерії $> 180^\circ$, першої тонкокишкової гілки верхньої брижової артерії $> 180^\circ$; нереконструктивна оклюзія верхньої брижової і/або ворітної вени; масивне поширення пухлини на суміжні органи, що виключає можливість досягнення R0—резекції; недостатня кваліфікація хірургічної бригади; відсутність комплаєнсу з хворим, в тому числі щодо можливості адекватної корекції післяопераційного метаболічного синдрому [23, 41, 42].

У теперішній час виконують в основному три види ТПЕ: стандартну, пілорозберігальну [43], дуоденозберігальну.

Дуоденозберігальну ТПЕ рекомендують виконувати у хворих з приводу доброякісних чи високодиференційованих пухлин ("low—grade malignant neoplasms") [44]. Кожний вид втручання можливо виконувати з використанням як відкритого, так і лапароскопічного методу.

Збереження селезінки рекомендують у пацієнтів за відсутності спленомегалії, тромбозу селезінкових судин або залучення селезінки та її судин в пухлинний процес з метою зменшення ризику виникнення післяопераційних ускладнень. За даними E. Jovine та співавторів [45], спленектомію виконували у 85% хворих під час ТПЕ. S. Ahmad і співавтори [46] пропонували виконувати стандартну спленектомію з подальшим обов'язковим введенням пневмококової та менінгококової вакцин.

Суттєвим негативним наслідком, що часто стримує хірурга—панкреатолога виконувати ТПЕ, є виникнення післяопераційного метаболічного синдрому, що характеризується абсолютною відсутністю ендокринної та екзокринної функції ПЗ.

Вперше панкреатогенний цукровий діабет (типу III) описаний в госпіталі Святої Марії в Рочестері, штат Мінесота 14 липня 1942 р. після ТПЕ [9]. Ендокринні розлади після ТПЕ зумовлені абсолютною недостатністю інсуліну та відносною недостатністю глюкагону і панкреатичного поліпептиду. Дефіцит цих двох гормонів відіграє ключову роль у підвищенні резистентності печінки та чутливості периферійних рецепторів до інсуліну, у зв'язку з чим у хворих після ТПЕ виникає стан ятрогенної гіпо— чи гіперглікемії [47]. Для панкреатогенного діабету, на відміну від цукрового діабету I типу, не характерний кетоацидоз, а перебіг нападів гіперглікемії м'якший. Від цукрового діабету II типу він відрізняється тим, що пацієнти після резекції ПЗ чутливі до інсулінотерапії [48].

Певні надії покладали на можливість корекції післяопераційних порушень вуглеводного обміну шляхом аутотрансплантації β —клітин. Проте, їх трансплантація можлива тільки при виконанні ТПЕ з приводу непухлинних захворювань. Крім того, методика ефективна лише у 30 — 40% хворих, отже, не забезпечує остаточного вирішення проблеми інсулінонезалежності. Сьогодні оптимальним та безпечним методом лікування панкреатогенного діабету є використання "інсулінової помпи" [49].

Тому у більшості пацієнтів після операції необхідна корекція глікемії з використання сучасних рекомбінантних

інсулінів. Потреба в інсуліні становить: в інсуліні тривалої дії — від 7 до 48 ОД, у середньому 16 ОД, короткої дії — від 7 до 70 ОД, у середньому 21 ОД на добу. Цільовий рівень глікемії, рекомендований для хворих, яким здійснено ТПЕ, становить 6 — 10 ммоль/л, рівень HbA1 — 6,5 — 7,5% [39].

Недостатність екзокринної функції ПЗ зумовлює мальабсорбцію жирів, вуглеводів, зменшення маси тіла, що потребує застосування замісної терапії. Добова доза ферментних препаратів у хворих після ТПЕ становить від 75 000 до 225 000 ОД, у середньому 150 000 ОД. Хворим рекомендують високоенергетичну дієту (до 20 930 кДж на добу). Після ТПЕ хворі втрачають від 2 до 14 кг, у середньому 9 кг. Частота дефекації від 1 до 8 разів на добу, у середньому 2 рази. Незважаючи на адекватну замісну ферментотерапію, у 10% хворих виникає діарея, для усунення якої призначають симптоматичні засоби, у 33% — постійна діарея, толерантна до лікування [50].

М. W. Muller і співавтори [11] вважають, що якість життя пацієнтів після ТПЕ така сама, як і після ПДР. Інші автори відзначають погіршення якості життя через наявність метаболічного синдрому [50, 51]. На психічний стан хворих значно впливає синдром мальабсорбції різного ступеня, присутній у 50% з них [50]. M. Almond і співавтори [26] не виявили різниці якості життя, частоти епізодів гіпоглікемії, рівня HbA1 та смертності внаслідок специфічних діабетичних ускладнень у хворих при виникненні панкреатогенного діабету після ТПЕ та при цукровому діабеті I типу [26]. Більшість пацієнтів після ТПЕ здатні самостійно контролювати недостатність ендокринної та екзокринної функцій ПЗ. При порівнянні загальних та специфічних ускладнень у хворих після ТПЕ і резекції ПЗ M. S. Janot і співавтори [17] не виявили статис-

тично значущих відмінностей, за винятком більшої тривалості лікування у стаціонарі після ТПЕ.

У міру накопичення досвіду післяопераційна летальність після первинної ТПЕ прогресивно зменшувалася: за період з 1970 по 1989 р. — вона становила 40%, з 1990 по 1999 р. — 8%, з 2000 по 2007 р. — 2% [52]. Проте, смертність після "вторинної" ТПЕ з приводу ускладнень (видалення куksi ПЗ за наявності панкреатичної нориці) становить 47 — 50%, що пов'язане з тяжкістю стану хворих внаслідок попереднього втручання та самим ускладненням [39]. Післяопераційна летальність при ТПЕ вища, ніж при субтотальній резекції ПЗ, а показники довгострокового виживання — еквівалентні [22]. У пацієнтів, яким ТПЕ виконана з приводу непухлинного захворювання, середня тривалість життя більша, ніж за онкологічного захворювання (відповідно 7 — 8 та 2 — 3 роки). За даними National Cancer Data Base, у 5726 пацієнтів, яким виконана ТПЕ в період з 1998 по 2011 р., медіана виживання становила 15 міс, показники 1—, 3— і 5—річного виживання — відповідно 60, 22 і 13%. Тривалість життя пацієнтів після ТПЕ залежала від таких параметрів: вік менше 70 років, діаметр пухлини менше 2 см, низький ступінь дисплазії/атипії, стадія пухлинного процесу, відсутність метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах, кваліфікація хірурга, оснащення медичного закладу.

Таким чином, сьогодні ТПЕ посідає чільне місце серед резекційних втручань з приводу непухлинних та пухлинних захворювань ПЗ. Необхідні подальше уточнення показань до її виконання, оцінка доцільності та ефективності операції щодо онкорадикальності, пошук шляхів компенсації метаболічного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2016. — Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. — 66 p.
2. De La Cruz M. S. D. Diagnosis and management of pancreatic cancer / M. S. D. De La Cruz, A. P. Young, M. T. Ruffin // *Am. Family Phys.* — 2014. — Vol. 89, N 8. — P. 626 — 632.
3. Improvement of surgical results for pancreatic cancer / W. Hartwig, J. Werner, D. Jager [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2013. — Vol. 14. — P. 476 — 485.
4. Minkowski J. Diabetes mellitus after pancreatectomy / J. Minkowski, J. Mering // *Arch. Exp. Pathol. Pharm.* — 1889. — Vol. 2. — P. 371 — 387.
5. Howard J. M. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ / J. M. Howard, W. Hess. — N. Y.: Springer, 2002. — 729 p.
6. Sauve L. Des pancreatectomies et specialement de la pancreatectomie cephalique / L. Sauve // *Rev. de Chir.* — 1908. — Vol. 3. — P. 113 — 152, 335 — 385.
7. Rockey W. Total pancreatectomy for carcinoma. Case report / W. Rockey // *Ann. Surg.* — 1943. — Vol. 118. — P. 603 — 611.
8. Total pancreatectomy: a symposium presenting four successful cases and a report on metabolic observations / J. M. Waugh, C. F. Dixon, O. T. Clagett [et al.] // *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* — 1946. — Vol. 21. — P. 25 — 46.
9. Priestley J. T. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet—cell adenoma follow—up report five and one—half years after operation including metabolic studies / J. T. Priestley, M. Comfort, R. Sprague // *Ann. Surg.* — 1949. — Vol. 300. — P. 211 — 217.
10. Total pancreatectomy; symposium presenting 4 successful cases and report on metabolic observations / O. T. Clagett, J. L. Boilman, R. G. Sprague, M. W. Comfort // *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* — 1946. — Vol. 21. — P. 621 — 625.
11. Is there still a role for total pancreatectomy? / M. W. Muller, H. Friess, J. Kleeff [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 6, N 246. — P. 966 — 974.
12. Watts G. T. Total pancreatectomy for fulminant acute pancreatitis / G. T. Watts, Ch. M. Birm // *Lancet.* — 1963. — Vol. 2. — P. 384.
13. Sutherland D. E. Pancreatic islet cell transplantation / D. E. Sutherland, A. J. Matas, J. S. Najarin // *Surg. Clin. N. Am.* — 1978. — Vol. 58. — P. 365 — 382.
14. Are major laparoscopic pancreatic resections worthwhile? / J. L. Dulucq, P. Wintringer, C. Stabiliini [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1028 — 1034.
15. Full laparoscopic total pancreatectomy with and without spleen and pylorus preservation: a feasibility report / B. Dallemagne, A. Talvane Torres, F. Lacerda [et al.] // *Hepatobil. Pancr. Sci.* — 2013. — Vol. 20. — P. 647 — 653.
16. Laparoscopic total remnant pancreatectomy after laparoscopic pancreaticoduodenectomy. Case report / H. Sunagawa, Y. Mayama, T. Orokawa, N. Oshiro // *Asian J. Endosc. Surg.* — 2014. — Vol. 7. — P. 71 — 74.
17. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high—volume pancreas center / M. S. Janot, O. Belyaev, S. Kersting [et al.] // *HPB Surg.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 8.
18. The distribution of atypical epithelium in main—duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / T. Ito, R. Doi, A. Yoshizawa [et al.] // *J. Hepatobil. Pancr. Sci.* — 2011. — Vol. 18. — P. 241 — 246.
19. Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / H. Matthaei, A. L. Norris, A. C. Tsiatis [et al.] // *Ann. Surg.* — 2012. — Vol. 255. — P. 326 — 333.
20. Follow—up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas / T. Ohtsuka, H. Kono, R. Tanabe [et al.] // *Am. J. Surg.* — 2012. — Vol. 204. — P. 44 — 48.
21. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base / W. C. Johnston, H. M. Hoen, M. A. Cassera [et al.] // *HPB.* — 2016. — Vol. 18. — P. 21 — 28.
22. Variations in surgical treatment and outcomes of patients with pancreatic cancer: A Population—Based Study / A. Govindarajan,

- C. C. Jensen, N. N. Baxter [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 15. — P. 175 — 185.
23. Beger H. Diseases of the pancreas. Current surgical therapy / H. Beger, S. Matsumo, J. L. Cameron. — Berlin; Heidelberg: Springer, 2008. — 945 p.
 24. Total pancreatectomy: a national study / M. M. Murphy, W. J. Knaus, J. S. Hill [et al.] // *HPB.* — 2009. — Vol. 11, N 6. — P. 476 — 482.
 25. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and results: a single centre experience and review of literature / R. Casadei, F. Monari, S. Buscemi [et al.] // *Updates Surg.* — 2010. — Vol. 62. — P. 41 — 46.
 26. Changing indications for a total pancreatectomy: perspectives over a quarter of a century / M. Almond, K. J. Roberts, J. Hodson [et al.] // *HBP.* — 2015. — Vol. 17. — P. 416 — 421.
 27. Collins J. J. Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head / J. J. Collins, J. E. Craighead, J. R. Brooks // *New Engl. J. Med.* — 1966. — Vol. 274. — P. 599 — 602.
 28. Heidt D. G. Total pancreatectomy: indications, operative technique and postoperative sequelae / D. G. Heidt, Ch. Burant, D. M. Simeone // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11. — P. 209 — 216.
 29. Total pancreatectomy for pancreatic cancer: indications and operative technique / Y. Kulu, B. Schmied, J. Werner [et al.] // *HPB.* — 2009. — Vol. 11. — P. 469 — 475.
 30. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma / M. Wagner, C. Redaelli, M. Lietz [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2004. — Vol. 91, N 5. — P. 586 — 594.
 31. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma / C. M. Schmidt, J. Glant, J. M. Winter [et al.] // *Surgery.* — 2007. — Vol. 142. — P. 572 — 578.
 32. Total pancreatectomy with celiac axis resection and hepatic artery restoration using splenic artery autograft interposition / S. Aosasa, M. Nishikawa, T. Noro, J. Yamamoto // *J. Gastrointest. Surg.* — 2015. — Vol. 20. — P. 644 — 647.
 33. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the pancreatic anastomotic leak study group / K. M. Reid—Lombardo, M. B. Farnell, S. Crippa [et al.] // *Ibid.* — 2007. — Vol. 11. — P. 1451 — 1458.
 34. Егоров В. И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике и лечении осложнений резекции поджелудочной железы / В. И. Егоров // *Анналы хирург. гепатологии.* — 2014. — № 2. — С. 9 — 13.
 35. Smith C. D. Completion pancreatectomy following pancreaticoduodenectomy: clinical experience / C. D. Smith, M. G. Sarr, J. A. Heerden // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 13. — P. 521.
 36. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies / G. Balzano, N. Pecorelli, L. Piemonti [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2013. — Vol. 16. — P. 40 — 45.
 37. Oneil N. M. Pancreatic fistula after pancreatectomy: definitions, risk factors, preventive measures, and management / N. M. Oneil // *Rev. Intern. J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 10.
 38. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series / V. Rebours, M. C. Boutron—Ruault, M. Schnee [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 111 — 119.
 39. Recommendation conference participants total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: Recommendations from Pancreas Fest / M. D. Bellin, M. L. Freeman, A. Gelrud [et al.] // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 9. — P. 27 — 35.
 40. Transplant options for patients undergoing total pancreatectomy for chronic pancreatitis / R. W. G. Gruessner, D. E. R. Sutherland, D. L. Dunn [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2004. — Vol. 198. — P. 559 — 567.
 41. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long—term outcomes / S. Crippa, D. Tamburrino, S. Partelli [et al.] // *Surgery.* — 2011. — Vol. 149. — P. 79 — 86.
 42. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. — Washington: NCCN, 2015. — 130 p.
 43. Pylorus—preserving total pancreatectomy for an intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas / M. Inagaki, M. Obara, S. Kino [et al.] // *J. Hepatobil. Pancr. Sci.* — 2007. — Vol. 14. — P. 264 — 269.
 44. Duodenum—preserving total pancreatectomy for pancreatic neoplasms / T. Hatori, A. Kimijima, I. Fujita [et al.] // *Ibid.* — 2010. — Vol. 17. — P. 824 — 830.
 45. Spleen—preserving total pancreatectomy with conservation of the spleen vessels: operative technique and possible indications / E. Jovine, F. Biolchini, D. E. Cuzzocrea [et al.] // *Pancreas.* — 2004. — Vol. 28. — P. 207 — 210.
 46. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis / S. Ahmad, A. Lowy, C. Wray [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2005. — Vol. 201. — P. 680 — 687.
 47. Pietri L. Anaesthetic perioperative management of patients with pancreatic cancer / L. Pietri, R. Montalti, B. Begliomini // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, N 9. — P. 2304 — 2320.
 48. Diabetes after pancreatic surgery: novel issues / M. Scavini, E. Dugnani, V. Pasquale [et al.] // *Cur. Diabet. Reports.* — 2015. — Vol. 15. — P. 16.
 49. Perioperative intensive insulin therapy using artificial endocrine pancreas in patients undergoing pancreatectomy / H. Maeda, T. Okabayashi, T. Yatabe [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 4111 — 4115.
 50. Long—term outcomes after total pancreatectomy: special reference to survivors' living conditions and quality of life / Y. Watanabe, T. Ohtsuka, T. Matsunaga [et al.] // *World J. Surg.* — 2015. — Vol. 39. — P. 1231 — 1239.
 51. Impact of total pancreatectomy: short and long—term assessment / L. Barbier, W. Jamal, S. Dokmak [et al.] // *HPB.* — 2013. — Vol. 15. — P. 882 — 892.
 52. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience / J. A. Stauffer, J. H. Nguyen, M. G. Heckman [et al.] // *HPB.* — 2009. — Vol. 11. — P. 483 — 492.

