Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online) https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020396-111

Эндокринологические аспекты ведения пациентов после дуоденопанкреатэктомии

Лебедева А.Н.*, Вишневский В.А.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

В обзоре литературы отражены эндокринологические аспекты ведения пациентов, перенесших тотальную дуоденопанкреатэктомию без трансплантации β-клеток, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Особенности углеводного обмена после тотальной дуоденопанкреатэктомии требуют иных подходов и способов коррекции. Летальность в специализированных центрах в последнее десятилетие составляет <3−5%. Наибольшее число опасных для жизни осложнений приходится на ранний послеоперационный период и остается большим (≥49%), несмотря на соблюдение международных стандартов лечения начиная с отделения реанимации. В раннем послеоперационном периоде особое значение приобретает имитация секреции инсулина здоровой поджелудочной железы. Применение приборов типа "закрытой петли" после тотальной панкреатэктомии позволило выявить необходимую дозу инсулина короткого действия (100−200 Ед/сут внутривенно) для поддержания глюкозы плазмы в диапазоне 4,4−7,7 ммоль/л, обеспечило безопасность пациентов, уменьшило число хирургических осложнений. Индивидуально подобранная инсулинотерапия, заместительная ферментная терапия и сбалансированное питание в отдаленном послеоперационном периоде обеспечивают пациентам, перенесшим дуоденопанкреатэктомию, приемлемое качество жизни, сопоставимое с качеством жизни больных СД 1 и 2 типа.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатэктомия, сахарный диабет, гликемия, инсулинотерапия.

Ссылка для цитирования: Лебедева А.Н., Вишневский В.А. Эндокринологические аспекты ведения пациентов после дуоденопанкреатэктомии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (3): 96–111. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020396-111.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endocrinological aspects of managing patients after total duodenopancreatectomy

Lebedeva A.N.*, Vishnevsky V.A.

Federal State Budget Institution "Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bol'shaya Serpukhovskaia str., Moscow, 117997, Russian Federation

The presented review of literature reflects the endocrinological aspects of patient management after total duodenopancreatectomy without β -cell transplantation in the immediate and late postoperative period. Peculiarities of carbohydrate metabolism after total duodenopancreatectomy require other approaches and methods of correction. Mortality in specialized centers in the last decade is <3–5%. The largest number of life-threatening complications occurs in the early postoperative period and remains high (49% and higher) despite the observance of international treatment standards, starting from the intensive care unit. In the early postoperative period, imitation of insulin secretion from a healthy pancreas is of particular importance.

The use of devices of the "closed loop" type after total pancreatectomy made it possible to identify the required dose of short-acting insulin (100-200 units per day intravenously) to maintain plasma glucose in the range 4.4—7.7 mmol/l, ensured patient safety, and reduced the number of surgical complications. Individually selected insulin therapy, enzyme replacement therapy and balanced nutrition in the long-term postoperative period provide patients who have undergone total duodenopancreatectomy an acceptable standard of living comparable to the quality of life of patients with type 1 and type 2 diabetes.

Keywords: pancreas, pancreatectomy, diabetes mellitus, glycemia, insulin therapy.

For citation: Lebedeva A.N., Vishnevsky V.A. Endocrinological aspects of managing patients after total duodenopancreatectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* = *Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (3): 96–111. (In Russian). https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020396-111.

There is no conflict of interests.

История и современность

Более 100 лет назад, в 1912 г., Walter Kausch впервые предпринял тотальную дуоденопанкреатэктомию (ТДПЭ) [1]. Однако выздоровление пациента после операции не представлялось возможным — открытие инсулина было сделано Ф. Бантингом и Ч. Бестом в лаборатории Университета Торонто (Канада) только в 1922 г. Первая инъекция айлетина (в другой транскрипции "илетин" — название первого препарата инсулина), полученного в Университете Торонто, была сделана 11 января 1922 г. 14-летнему Леонарду Томпсону, умиравшему от сахарного диабета. Начало промышленного производства инсулина под торговой маркой Илетин фармацевтической компанией Eli Lilly and Company было начато в 1923 г.

В 1942 г. Е. W. Rockey выполнил ТДПЭ по поводу протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПЖ). Пациент умер в раннем послеоперационном периоде от перитонита, обусловленного несостоятельностью билиодигестивного анастомоза [2]. Первая успешная ТДПЭ была осуществлена J.T. Priestley в 1944 г. Он оперировал пациента с островковоклеточной опухолью ПЖ и органическим гиперинсулинизмом [3].

В России наибольшим опытом ТДПЭ обладает Институт хирургии им. А.В. Вишневского — с 1979 г. сделано более 100 ТДПЭ. В нашей стране первая успешная ТДПЭ была выполнена В.А. Вишневским под руководством М.И. Кузина в 1979 г. [4]. Спустя 20 лет на заседании Хирургического общества Москвы и Московской области было продемонстрировано успешное лечение пациентки после ТДПЭ по поводу хронического панкреатита [5].

В 1960 г. в мире было описано 97 ТДПЭ. В настоящее время число ТДПЭ неуклонно растет. По данным Национального института здоровья США, с 1998 по 2006 г. ТДПЭ была выполнена 4013 пациентам, причем число оперированных больных ежегодно возрастало (1998 г. – 384 пациента, 2006 г. – 494). Доля ТДПЭ среди всех резекционных вмешательств на ПЖ в ведущих панкреатологических центрах мира варьирует от 6,7 до 16,9% с тенденцией к увеличению [6–9]. ТДПЭ проводят в специализированных центрах, в которых совершенствуется оперативное лечение и ведение больных в периоперационном периоде. В 60-е гг. прошлого столетия летальность после ТДПЭ составляла 36-43,5% [10]. При этом продолжительность жизни больных после ТДПЭ составляла менее 2 лет. В 1998-2000 гг. послеоперационная летальность уменьшилась до 12,4%,

а в 2002—2006 г. — до $5.9\%^1$. В настоящее время в специализированных центрах смертность после ТДПЭ значительно уменьшилась, составив менее 3-5% [11—17].

В 60-х гг. прошлого столетия возросла частота применения ТДПЭ в связи с предположением, что ТДПЭ позволит избежать несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза (ПДА), улучшит онкологические показатели, сократив периоперационную смертность [18]. D. Ross и ряд других хирургов полагали, что ТДПЭ, устраняя риск этого осложнения, может стать альтернативой панкреатодуоденальной резекции (ПДР) [19, 20]. Последующие исследования 70-80-х гг. продемонстрировали, что ТДПЭ не только не улучшала отдаленные результаты операции, но и сопровождалась близкой или большей летальностью, чем операция Whipple. Более того, ТДПЭ осложнялась перманентной тяжелой эндокринной и экзокринной недостаточностью, что послужило причиной отказа от применения ТДПЭ в 80-90-е гг. [20, 21].

Показания к ТДПЭ до сих пор вызывают споры и сомнения. В настоящее время операцию применяют при протоковой аденокарциноме с обширным или мультицентрическим поражением паренхимы, первичных (в том числе доброкачественных) и метастатических опухолях с тотальным поражением органа (цистаденома, цистаденокарцинома, саркома, наследственная аденокарцинома ПЖ, нейроэндокринные опухоли, метастазы в ПЖ рака почки или щитовидной железы и др.). ТДПЭ выполняют при внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли (ВПМО) протока ПЖ или мультифокальной ВПМО боковых протоков с поражением всей ПЖ. К ТДПЭ прибегают при обнаружении опухолевых клеток при срочном гистологическом исследовании повторного среза тела ПЖ во время ПДР – для достижения уровня резекции R0. При хроническом панкреатите (XП) с выраженным болевым синдромом ТДПЭ осуществляют с последующей аутотрансплантацией островковых клеток. Также операцию применяют при лечении и профилактике панкреатогенных осложнений – несостоятельности ПДА [17, 20, 22–26].

Достижения в эндокринологии, анестезиологии и реаниматологии позволили оптимизировать ведение больных, адекватно корректировать метаболические нарушения, развивающиеся при апанкреатическом состоянии, значимо уменьшили периоперационную и отсроченную летальность. Разработка и соблюдение протоколов ведения в раннем послеоперационном периоде, совершенствование и внедрение устройств мониторинга глюкозы типа "закрытой петли" и "открытой петли", применение специализированного клинического питания (парентераль-

¹ Дронов А.И., Земсков С.В., Крючина Е.А. Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы. Здоровье Украины. 22.03.2017. URL: http://health-ua.com/article/26003-totalnaya-pankreatektomiya-prizlokachestvennyh-novoobrazovaniyah-podzheludo

ного и энтерального) с одновременным расчетом почасовой дозы внутривенно вводимого инсулина позволили уменьшить глубокие метаболические нарушения у этой группы пациентов [12, 17, 27—29].

В отчетах за 10 лет после 2007 г. показатели осложнений соответствуют 19—49% [17, 30]. При этом не отмечено уменьшения частоты ближайших послеоперационных осложнений за последние 5 лет. После ТДПЭ осложнений при злокачественных процессах было больше, чем при доброкачественных заболеваниях [31]. Показатели ближайших осложнений после ПДР и ТДПЭ сопоставимы, однако в некоторых отчетах осложнения и летальность после ТДПЭ достоверно больше [17, 30, 32]. Следует учитывать, что после ПДР остается эндогенная секреция инсулина островковыми β-клетками, а после ТДПЭ развивается абсолютная инсулиновая недостаточность.

В настоящее время располагаем малым числом публикаций с описанием раннего периода после ТДПЭ. Именно этот период является наиболее сложным для пациентов, поскольку в течение этого времени развивается наибольшее число опасных для жизни осложнений [20].

Ряд авторов приводят следующие осложнения раннего периода после ТДПЭ: внутрибрюшной абсцесс, приведший к некрозу тонкой кишки, внутрибрюшное кровотечение с последующими коагуляционными нарушениями, сепсис, полиорганная недостаточность после повторных вмешательств, гипогликемия, пневмония с абсцедированием, инфаркт миокарда, почечная недостаточность, инфекция миокарда, нарушения сердечного ритма. Пребывание пациентов в стационаре составило 7—108 дней, при этом медиана пребывания всех выживших пациентов после панкреатэктомии (ПЭ) составила 21 день [33].

При анализе осложнений после ТДПЭ установлено, что средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составила 1 день, средняя продолжительность госпитализации – 11 дней, парентеральное питание получали 17% пациентов, внутривенное введение инсулина после операции назначали 47% больных. Осложнений не было у 53% пациентов, небольшие осложнения – у 28%, тяжелые осложнения - у 19%. В 9% наблюдений были предприняты повторные операции, отмечен 1 (2%) летальный исход. Авторами были констатированы следующие осложнения: абдоминальный абсцесс, свищ толстой кишки, сепсис, билиарный свищ, гастростаз, раневая инфекция, повторные операции, легочные и кардиологические осложнения, тромбоз, значимые гликемические события, почечная недостаточность, инфекция мочевыводящих путей [29].

Исследования, позволяющие выявить осложнения, характерные для ближайшего периода после ТДПЭ, не найдены.

Если проксимальная и дистальная резекция ПЖ сопровождается пересечением паренхимы ПЖ и развитием острого послеоперационного панкреатита с частотой 20—70%, то причина большого числа послеоперационных осложнений плановых ТДПЭ с этих позиций необъяснима.

Многочисленными исследованиями последних десятилетий доказана взаимосвязь развития послеоперационных осложнений у пациентов с гипергликемией. Запоздалая и неадекватная интенсивная инсулинотерапия в раннем послеоперационном периоде в условиях абсолютного дефицита эндогенного инсулина, трудно корригируемый сахарный диабет (СД) способствуют развитию осложнений ТДПЭ. Ключевую роль в развитии ближайших послеоперационных осложнений играют гипопротеинемия и иммуносупрессия. Коррекция нарушений углеводного обмена в раннем и отдаленном периоде после ТДПЭ представляет сложную медицинскую проблему. ТДПЭ должна проводиться в многопрофильном хирургическом стационаре, что является обязательным для успешного лечения. При этом чрезвычайно важная роль отводится подробным консультациям эндокринолога, подбору инсулинотерапии и питания, обучению пациентов [29].

Неисследованными остаются компенсаторные механизмы гормональной регуляции депонирования глюкозы и липидов в условиях апанкреатического состояния [34, 35]. Неизвестен механизм действия инкретинов желудочнокишечного тракта при пероральном питании в условиях апанкреатического состояния. Не разработана маршрутизация пациентов после ТДПЭ, включающая патронаж компетентными специалистами, обучение подсчету хлебных единиц, введению инсулина, подбору суточной дозы ферментов и питания в амбулаторных условиях (перорального и энтерального) [29].

Особенности углеводного обмена после ТДПЭ

Нестабильность глюкозы плазмы после ТДПЭ отмечается как в ближайшем, так и в отдаленном периоперационном периоде. Сахарный диабет после ТДПЭ принято называть "brittle" — хрупкий, трудно регулируемый СД. Диабетический статус после ТДПЭ характеризуется полным отсутствием в сыворотке эндогенного инсулина, С-пептида, панкреатического глюкагона и панкреатического полипептида (PP) [36, 37].

При коррекции нарушений углеводного обмена после ТДПЭ следует учитывать парадоксальную комбинацию: расширенную периферическую чувствительность к инсулину и одновре-

менно сниженную чувствительность гепатоцитов к инсулину [17, 36, 38—41].

Отмечены частые легкие и тяжелые постпрандиальные (после приема пищи) гипогликемии после введения инсулина. У пациентов с частыми гипогликемическими состояниями обнаружены нарушения церебральных эндотелиальных транспортеров глюкозы, которые отвечают за инициацию вегетативной реакции при гипогликемии [42]. Не отмечена склонность к кетозу [17].

У пациентов после ТДПЭ (и у других пациентов хирургического стационара) отдают предпочтение режимам подкожного введения инсулина, которые содержат следующие компоненты: базальный, постпрандиальный (после еды) и коррекционный. В некритическом состоянии инсулин применяется у пациентов стационара при разных статусах питания: как при плохом статусе (на парентеральном и энтеральном питании), так и при хорошем [43].

При проведении инсулинотерапии в отдаленном послеоперационном периоде используют комбинацию подкожного введения ультрадлинного инсулина (36-часового действия) с инсулинами ультракороткого или короткого (4-6-часового) действия. При этом суточная потребность в инсулине у этих пациентов меньше, чем у пациентов с СД 1 и СД 2 типа, и составляет 24—34 Ед, а среднее число единиц инсулина длительного действия составляет 7-16. Небольшая суточная потребность в инсулине объясняется увеличением экспрессии периферических рецепторов инсулина [37, 38, 40, 44, 45]. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов, перенесших ТДПЭ, был в пределах 6,7-8,2% [17, 45]. Описан опыт применения помпового введения инсулина [46].

Исследователями была предпринята попытка включения небольших доз глюкагона в качестве заместительной терапии. Ряд авторов сообщили о подключении к лечению глюкагона в дозах, физиологических по отношению к инсулину, при этом увеличилась утилизация глюкоаминокислот, а также улучшилась утилизация углеводов [47]. Литературные данные за 2007–2016 гг. описывают замещение экзокринной недостаточности ежедневным приемом липазы в среднем 80 000-150 000 Ед (не менее 20 000 Ед на прием пищи). Доза липазы на прием пищи может составлять от 120 000 Ед. Суточная доза липазы – до 450 000 Ед. Даже при агрессивной заместительной терапии панкреатическими ферментами в сочетании с ингибиторами протонной помпы (для предотвращения инактивации энзимов кислотой желудка) диагностируют умеренную диарею у 10% пациентов с доброкачественными образованиями и у 64% — со злокачественными опухолями [12, 17, 48].

В отдаленном периоде после ТДПЭ пациентам требуется высококалорийная диета (5000 ккал/сут), богатая углеводами, обогащенная витаминами и кальцием, что позволит предотвратить потерю массы тела, развитие остеопороза, авитаминоза А, Е и D и обеспечит профилактику постпрандиальной гипогликемии [17, 46, 49, 50].

Развитие стеатогепатита с прогрессирующей печеночной недостаточностью также относят к последствиям ТДПЭ. Авторы одного из исследований утверждают, что 3 из 49 пациентов погибли от печеночной недостаточности, только один из них до операции страдал алкогольным поражением печени. Двое из них имели центральный лобулярный стеатогепатит. У всех 49 пациентов отмечено достоверное повышение активности АсАТ и ЩФ, но степень увеличения показателей не соотносилась с повышением риска развития стеатогепатита [46]. То, что отсутствие стимуляции печени глюкагоном приводит к прогрессивному депонированию жира в печени, пока является гипотезой [51].

Пациенты после ТДПЭ имеют повышенный риск развития развития пептических язв в связи с отсутствием бикарбонатной секреции [52].

Гипергликемия и ее коррекция в ближайшем послеоперационном периоде

В последние 20 лет наиболее активно проводится поиск оптимального безопасного диапазона глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики ранних и поздних осложнений. Оптимальный диапазон позволит улучшить реабилитацию хирургических пациентов и уменьшить госпитальную летальность [43]. В настоящее время в стандартах лечения больных СД не выделено ведение пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде ТДПЭ [43, 49].

По протоколам ведения пациентов после обширных резекций следует придерживаться диапазона гликемии 4—8 ммоль/л [53], 6—8 ммоль/л [54, 55], 6—10 ммоль/л [56—59], 4—10 ммоль/л [43]. Ни в одном из протоколов нет указаний на необходимость раннего подключения внутривенно вводимого инсулина (абсолютный дефицит инсулина) в группе пациентов после ТДПЭ и на риск развития тяжелого инсулиногенного гипогликемического состояния.

Внутривенно вводимый инсулин действует примерно 1 ч, при этом время полувыведения инсулина составляет 7 мин, что позволяет проводить жесткий гликемический контроль, эффективно меняя уровень глюкозы крови. У пациентов с СД 1 типа начинают внутривенное введение инсулина со скоростью 0,5—1 Ед/ч (100 Ед инсулина короткого действия на 100 мл 0,9% NaCl). У пациентов с СД 2 типа — примерно

Таблица 1. Протокол управления глюкозой плазмы для достижения целевого уровня ≤8,33 ммоль/л (150 мг/дл) у хирургических пациентов, находящихся в ОИТ

Table 1. Plasma glucose management protocol to achieve a target glucose level of ≤ 8.33 mmol / L (150 mg/dL) in surgical patients in intensive care unit

Уровень глюкозы плазмы, ммоль/л	Частота определения уровня глюкозы	Скорость инфузии инсулина, Ед/ч				
		алгоритм 1	алгоритм 2	алгоритм 3	алгоритм 4	
≤3,33	лечить как гипогликемию					
3,38-5	Каждый час	откл.	откл.	откл.	откл.	
5,05-6,1	Каждые 2 часа	откл.	0,5 a	1 a	1,5 a	
6,16-6,66	Каждые 2 часа	откл.	1 a	2 a	3 a	
6,7-8,3	Каждые 2 часа	откл.	1 a	3 a	5 a	
8,38-10	Каждые 2 часа	1	2	4	7	
10,05-11,6	Каждые 2 часа	2	3	5	9	
11,7-13,3	Каждые 2 часа	2	4	6	12	
13,38-15	Каждые 2 часа	3	5	8	16	
15,05-16,66	Каждый час	3	6	10	20	
16,7-18,33	Каждый час	4	7	12	24	
18,38-20	Каждый час	4	8	14	24	
≥20	Каждый час	6	12	16	28	

Примечание: а — пациенты с сахарным диабетом, получавшие предварительно инсулин.

2—3 Ед/ч или больше. Внутривенная инсулинотерапия позволяет достичь гликемических целей путем индивидуального подхода и используется для поддержания целевых уровней гликемии. Таблица 1 демонстрирует протокол управления гликемией плазмы при непрерывном внутривенном введении инсулина для достижения целевого уровня глюкозы ≤8,33 ммоль/л (150 мг/дл) у хирургических пациентов в ОИТ [60, 61].

Алгоритм 1: из всех пациентов, которым начинают этот алгоритм, исключают больных, предварительно получавших инсулин. Алгоритм 2: пациенты, уже получающие инсулин до поступления в ОИТ, или больные, не контролируемые по алгоритму 1. Алгоритм 3: пациенты, не контролируемые по алгоритму 2. Алгоритм 4: пациенты, не контролируемые по алгоритму 3. Если уровень глюкозы >10 ммоль/л в двух последовательных измерениях после титрации инсулина, необходимо подняться на один алгоритм. Можно опуститься на один алгоритм, если уровень глю-

козы опустился ниже 5 ммоль/л в двух последовательных измерениях или уменьшился более чем на 5,5 ммоль/л/ч. Пациентов с диагностированной диабетической комой исключают из этого протокола.

Из табл. 2 видно, каких целевых уровней придерживаются в ОИТ и с какого уровня гликемии начинают внутривенную инсулинотерапию.

При обзоре 12 протоколов введения инсулина в ОИТ с целью создания рекомендаций отмечено, что введение инсулина следует начинать с первых суток после операции. Доза вводимого инсулина в ближайшем послеоперационном периоде (первые сутки после операции (не ТДП Θ)), согласно разным протоколам, составляет в среднем 66,7 \pm 27,9 Ед/сут (27–115 Ед) [63]. После ТДП Θ в ОИТ в первые сутки доза инсулина короткого действия при внутривенном введении составила 96–196 Ед/сут [64–66].

Доказано, что особое значение имеет внутривенная коррекция гипергликемии препаратами

Таблица 2. Клинические рекомендации по контролю глюкозы плазмы у пациентов в критическом состоянии (в ОИТ) [62]

Table 2. Clinical guidelines for the control of plasma glucose in critically ill patients (in the intensive care unit)

Организация	Год	Популяция пациентов	Порог лечения, мг/дл	Целевой уровень глюкозы плазмы, ммоль/л
Surviving Sepsis Campaign	2008	Пациенты ОИТ	180	<150
American Heart Association	2009	Пациенты с острым коронарным синдромом	180	<140
European Society of Cardiology	2009	Пациенты после больших некардиологических операций	180	140—180
Institute of Healthcare Improvement	2009	Пациенты ОИТ	180	<180
American Diabetes Association	2011	Пациенты ОИТ	180	140-180
American College of Physicians	2011	Пациенты ОИТ/ госпитализированные пациенты	180	140—180

инсулина (короткого и ультракороткого действия) в течение первых 24 ч после операции для профилактики послеоперационных осложнений [67]. Для достижения гликемических целей в ОИТ требуется 8-12 ч. При проведении внутривенных инфузий инсулина отмечаются более низкие средние показатели глюкозы плазмы натощак, отмечено меньшее число пациентов с гипергликемией, но зафиксировано учащение эпизодов гипогликемии и большая нагрузка на средний медицинский персонал. Успех проведения протокола инсулинотерапии в ОИТ базируется на опыте и практических навыках среднего медицинского персонала. В течение первых 24 ч после операции медсестра делает 20 измерений глюкозы крови при проведении внутривенной инсулинотерапии. Каждые пять минут, которые требуются для определения глюкозы плазмы средним медперсоналом, суммируются в итоге в течение суток в 100 мин, необходимых для коррекции дозы инсулина [63, 68]. Возможно, следует начинать внутривенное введение инсулина в ОИТ пациентам после ТДПЭ в условиях абсолютного дефицита инсулина при гликемии 8 ммоль/л, не дожидаясь повышения до 10 ммоль/л согласно протоколу. Доказано, что даже незначительное повышение уровня гликемии (гипергликемия определяется как глюкоза плазмы >7,8 ммоль/л) в первые 24 ч после операции имеет влияние на развитие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде [68].

Феномен метаболической памяти

В основе гипотезы метаболической памяти лежит представление о том, что ранний гликемический фон "запоминается" в тканях и органах-мишенях (сетчатка, почки, сердце, периферические нервы) [69]. Клиническое подтверждение феномена метаболической памяти было получено при масштабном клиническом исследовании СД 1 типа (DCCT — Diabetes Complications and Control Trial) и последующем исследовании EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [70].

Повреждающее влияние гипергликемии на клеточном уровне реализуется с помощью четырех хорошо известных механизмов: индукция полиолового пути, реализуемого через альдозоредуктазу [71], увеличение формирования конечных продуктов избыточного гликирования, активация протеинкиназы С, активация гексозаминового пути [72]. В перечисленные реакции включаются, наряду с глюкозой, продукты метаболического гликолиза — фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Все четыре патологические реакции запускаются в ответ на повышенную продукцию супероксид-аниона в дыхательной цепи митохондрий. Этот процесс индуцирован гипергликемией [72].

Образование супероксида происходит под влиянием повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы, нарушения работы компонентов дыхательной цепи митохондрий и переноса электронов на молекулу кислорода. Супероксид, как и большинство реактивных молекул (радикалов), обладает очень коротким периодом полураспада — не дольше минуты, тогда как гликемическая память может сохраняться годами.

На самом деле мишенями супероксид-анионов и других радикалов служат нуклеиновые кислоты, белки, липиды и липопротеиды с большим периодом полураспада. Эти молекулы, поврежденные радикалами, способны нарушать работу клеток в течение долгого времени [73]. Соединение 3-нитрозин, продукт взаимодействия свободных радикалов с клеточными протеинами, может быть важным маркером окислительного стресса при осложнениях диабета [74].

Наряду с оксидативным стрессом митохондрии клеток подвержены другому негативному воздействию гипергликемии - гликированию митохондриальных протеинов. Метилглиоксаль высокореактивный продукт гликолиза, реагирует с белками и нуклеиновыми кислотами клетки, образуя продукты избыточного гликозилирования (Advanced Glycation End-products, AGE). Формирование AGE-продуктов в структуре митохондрий, будучи необратимым процессом, может объяснить длительное существование метаболической памяти. Уровень AGE-продуктов не зависит от текущего уровня глюкозы. В формировании метаболической памяти играют роль их рецепторы, в частности тип рецепторов, известный под названием RAGE, который относится к семейству иммуноглобулинов поверхностных клеточных молекул [75]. Связывание AGE-продуктов с этим рецептором приводит к образованию активных форм кислорода с последующей активацией чувствительного к окислению фактора транскрипции NF-кВ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated В cells, транскрипционный фактор NF-кВ) в сосудистой стенке, регулирующего экспрессию воспалительных и "отвечающих на повреждение" генов и непосредственно гена RAGE [76]. Эти события приводят в конечном итоге к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, вазоконстрикции, воспалительным явлениям, утолщению базальной мембраны и снижению способности к вазодилатации [76, 77]. Негативное действие AGE-продуктов реализуется не только в стенках сосудов, но и в нейронах и даже в костной ткани. Гликирование белков дыхательной цепи митохондрий в совокупности с повреждением митохондриальной ДНК могут приводить к образованию новых генераций активных форм кислорода, персистирующему оксидативному стрессу и клеточному повреждению.

Этот самоподдерживающийся процесс лежит в основе метаболической памяти — ведущего механизма патогенеза диабетических осложнений, которые не зависят от текущего уровня гликемии [73].

Искусственная ПЖ и современные устройства мониторинга

Одними из первых причин летальных исходов в раннем послеоперационном периоде были нестабильность углеводного обмена и отсутствие знаний о ведении таких пациентов в периоперационном периоде. Одновременное внутривенное и внутримышечное введение больших доз инсулина (по 16, 20 и 30 Ед инсулина короткого действия) при гипергликемии 16-29 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде по стандартам лечения в ОИТ в 70-80-е гг. приводило к гипогликемической коме, сопровождавшейся отеком и кровоизлиянием в мозг и гибелью пациента. Госпитальная летальность после ТДПЭ в то время варьировала от 4,7% (что почти вдвое меньше, чем после ПДР) до 50% (летальность после ТДПЭ в Институте хирургии им. А.В. Вишневского с 1979 по 1988 г. составила 39%) [78, 791.

Коллектив исследователей Института хирургии им. А.В. Вишневского выявил при использовании аппарата Biostator (Miles Laboratory, Inc., США) в период с 1984 по 1992 г. некоторые закономерности течения раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших ТДПЭ. Это улучшило выживаемость в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, уменьшив летальность до 6,6% [4, 80]. Искусственная ПЖ Biostator, работавшая по принципу "закрытой петли", успешно применялась при лечении более 500 больных после обширных резекций ПЖ (ТДПЭ, ППДР, ГПДР, дистальных резекций ПЖ) [80].

К началу 2000-х гг. были созданы и внедрены в повседневную практику специализированные приборы непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови CGMS Gold (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic, США) и Guardian Real Time (Medtronic, США). Из них только Guardian Real Time позволяет оценивать уровень глюкозы крови в реальном времени в межтканевом пространстве и предупреждает звуковым сигналом и вибрацией о приближении к нижней или верхней границе заданного безопасного для пациента коридора гликемии.

Однако Guardian Real Time и инсулиновая помпа Akku-Chek® Spirit, MiniMed® Paradigm® Veo™ (Medtronic; помпа и мониторинг глюкозы в реальном времени) не могут заменить аппаратуру типа "закрытой петли" для коррекции углеводного обмена у пациентов после ТДПЭ в связи с техническими характеристиками.

Приборы для мониторинга глюкозы крови в реальном времени (CGM – Continuous Glucose Monitoring), измеряющие с большой частотой уровень глюкозы в интерстициальной жидкости, а также указывающие тенденцию уровня глюкозы, могут иметь преимущества перед методом определения глюкозы плазмы у постели больного (POC - Point-Of-Care) и уменьшить гипогликемию в госпитальной сети [81, 82]. Но в настоящее время несколько исследований, проведенных у стационарных больных, показали отсутствие улучшения контроля глюкозы крови при использовании CGMS-приборов в стационаре. Исследования выявили большее число гипогликемических состояний по сравнению с числом гипогликемий, выявленных при РОСконтроле, улучшения результатов лечения пациентов не отмечено [83, 84]. В недавнем обзоре приведены аргументы против использования CGMS-приборов у взрослых в стационаре до получения подтверждения безопасности и эффективности их применения [83].

В литературе широко обсуждается использование для контроля глюкозы плазмы полуавтоматов типа "открытой петли" при участии человека или полностью автоматических приборов, дозирующих инсулин и питание [85]. Применение автоматики привносит технологический риск, но значительно уменьшает затраченное персоналом рабочее время, устраняет человеческую ошибку и сложные риски. Оба подхода используют один и тот же протокол контроля глюкозы. Работа приборов фокусируется на двух средних контрольных значениях глюкозы плазмы и на использовании обратной связи. При таком подходе - "один размер на всех" - не предполагается адаптивность прибора, исключается персонализация лечения. В таких приборах используется линейный эффект повышения инсулина у всех пациентов, отсутствует учет специфики пациента, нет данных о питании или предыдущей дозе инсулина.

По мнению экспертов, в настоящее время основной задачей послеоперационного проведения инсулинотерапии для обеспечения эффективности и безопасности лечения является имитация секреции инсулина ПЖ [85].

Приборы типа Biostator применяются с 1984 г. по настоящее время в Японии. Ряд авторов настоятельно рекомендуют применение искусственной ПЖ, способной автоматически контролировать уровень глюкозы крови точно и эффективно, соблюдая безопасность и освобождая врача от "ручного" управления гликемией. Первоначальной целью в этом исследовании было экспериментальное изучение у собак эффекта инфузии РР на потребность в инсулине после ТДПЭ. Была доказана польза и безопас-

ность применения искусственной ПЖ после ТДПЭ [41].

Авторы использовали STG-22 (Nikkiso Co. Ltd., Япония) с прикроватной искусственной ПЖ [86]. Nikkiso Company впервые в 1984 г. внедрила в практику искусственную ПЖ, представлявшую собой устройство типа "закрытой петли". Периферическую венозную кровь для мониторинга глюкозы аппарат забирает непрерывно со скоростью 2 мл/ч. Устройство STG-22 типа "закрытой петли" непрерывно измеряло уровень глюкозы крови с помощью глюкозного сенсора и автоматически подавало инсулин или глюкозу в соответствии с заданным значением коридора гликемии [86]. У 10 собак предприняли ТДПЭ. Искусственная ПЖ была подсоединена после операции к пяти собакам на протяжении 72 ч, в то время как к другим пяти собакам была подсоединена искусственная ПЖ и одновременно они получали вливания бычьего РР из расчета 2 пмоль/кг в минуту. Среднее значение уровня глюкозы крови и потребление инсулина сравнили. У всех 10 собак уровень глюкозы крови жестко контролировался и составил $6,1\pm0,2$ ммоль/л. Практически не было различий в среднем показателе глюкозы в двух группах. Потребность в инсулине в группе животных, получавших РР, была 90 ± 20.8 мЕд/кг в первый день и $562.7 \pm$ ± 126,5 мЕд/кг на второй день. Эта потребность была значительно меньше, чем в группе животных без инфузий PP: 445.0 ± 151.9 мЕд/кг в первый день и $1007,7 \pm 144,9$ мЕд/кг на второй день. Благодаря искусственной ПЖ удалось избежать таких осложнений, как тромбоз и миграция катетера, инфекция, эпизоды гипо- и гипергликемии.

Было проведено исследование жесткого контроля гликемии после хирургического лечения у 30 пациентов с панкреатической неоплазией. Пациенты были разделены проспективно на две группы: группа со скользящей шкалой контроля гликемии (n = 13) и пациенты, к которым была подсоединена искусственная $\Pi X (n = 17)$. Контроль гликемии осуществляли методом скользящей шкалы или методом непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови с помощью искусственной ПЖ. В группе контроля гликемии методом скользящей шкалы уровень гликемии непрерывно рос и достигал максимальных значений – 11,1 ммоль/л между 4 и 6 ч после операции. Общее количество инсулина, полученного пациентом в течение первых 18 ч после операции, было значительно больше у пациентов с искусственной ПЖ (107–109 Ед), чем у пациентов с контролем гликемии методом скользящей шкалы (8 \pm 6 Ед, p < 0,01). Не было зарегистрировано ни одной гипогликемии в обеих группах. Это исследование продемонстрировало безопасность и высокую эффективность применения искусственной ПЖ в течение первых суток после операции в клиническом учреждении [64]. Искусственная ПЖ позволила поддерживать гликемию в диапазоне 4,4—7,7 ммоль/л в течение 91,3% всего времени мониторинга. Не было зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии с уровнем глюкозы крови <2,2 ммоль/л.

Модель, основанная на учете специфики пациента, включающая систему "закрытой петли", все больше включается в компьютеризированную технологию в отделениях интенсивной терапии, улучшая качество контроля глюкозы. В декабре 2010 г. были опубликованы первые клинические результаты жесткого периоперационного гликемического контроля усовершенствованным прибором STG-55.

Исследования, предшествовавшие клиническому внедрению STG-55 в Японии, продолжались более 20 лет [87]. Следует отметить, что принцип устройства автоматического расчета подачи инсулина типа "закрытой петли" базируется на принципе "скользящей шкалы", то есть введение инсулина короткого (или ультракороткого) действия по показателю уровня гликемии с учетом математических и индивидуальных показателей, в том числе индивидуально рассчитанной инсулинорезистентности. Метод персонализирован.

Особое значение приобретает имитация секреции инсулина здоровой ПЖ в раннем послеоперационном периоде, начиная с ОИТ, для поддержания глюкозы плазмы в диапазоне 4,4—7,7 ммоль/л. Инсулин короткого (или ультракороткого) действия вводили пациентам внутривенно с различной скоростью подачи в час для поддержания уровня глюкозы плазмы в заданном диапазоне 91,3% времени исследования [66, 87]. Этот факт важно отметить для обоснования проведения почасового контроля глюкозы плазмы и почасовой коррекции оператором внутривенно вводимого инсулина в ОИТ при "ручном" управлении гликемией после ТДПЭ.

Качество жизни пациентов после ТДПЭ

Проведенные исследования показали приемлемое качество жизни у пациентов, перенесших ТДПЭ по поводу опухолевых заболеваний [17, 48]. Качество жизни пациентов в отдаленном после ТДПЭ периоде сопоставимо с качеством жизни больных с СД 1 и 2 типа [17].

В 2004 г. в Вероне было проведено исследование 20 пациентов, перенесших ТДПЭ [51]. Средняя продолжительность жизни составила 34 мес (1,5–112 мес). Двадцать пациентов были анкетированы Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ). Исследование выявило, что средняя доза инсу-

лина составила 30,5 Ед/сут; инсулин вводили подкожно; 88% пациентов имели нормальный гликированный гемоглобин, в то же время у 72% еженедельно отмечались гипогликемические состояния. Медиана качества жизни соответствовала 5 (3—7), а медиана состояния здоровья была 5 (3—7) — одинаковой с соответствующего возраста группой больных СД 2 типа.

По данным Mayo Clinic, исследование качества жизни пациентов после ТДПЭ показало, что результаты сопоставимы с данными больных СД соответствующего возраста и пола [88].

У 40—84% пациентов после ТДПЭ отмечается потеря массы тела, по данным авторов она варьировала от 4,5 до 15 кг [17]. Уменьшение массы тела связано со многими причинами, в том числе с плохим питанием, нарушением пищеварения и всасывания пищи. Пациентам показано дополнительное энтеральное питание в течение нескольких недель после ТДПЭ [89].

После ТДПЭ у пациенток сохраняется фертильность. В 2018 г. было описано лечение пациентки 36 лет, которой выполнили ТДПЭ по поводу внутрипротоковой тубулопапиллярной карциномы. Спустя 3,5 года после операции пациентка родила здорового ребенка. Пациентка, перенесшая в 2015 г. ТДПЭ в Институте хирургии им. А.В. Вишневского по поводу множественных серозных цистаденом ПЖ в возрасте 25 лет, в ноябре 2018 г. родила здорового ребенка [90]. Эти уникальные факты свидетельствуют о полной реабилитации пациенток и хорошем качестве жизни.

Заключение

Тотальная дуоденопанкреатэктомия имеет тенденцию к широкому применению в лечении заболеваний ПЖ во всем мире. Несмотря на 100-летнюю историю ТДПЭ, показания к операции обсуждают до настоящего времени.

Летальность в специализированных центрах в последнее десятилетие составляет <3−5%. Из приведенных литературных данных видно, что наибольшее число опасных для жизни осложнений приходится на ранний послеоперационный период и остается большим (≥49%), несмотря на соблюдение международных стандартов лечения начиная с ОИТ. Очевидно, особенности углеводного обмена после ТДПЭ требуют иных подходов и способов коррекции в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Доказано, что в течение первых 24 ч после операции гипергликемия обладает повреждающим действием на клеточном уровне с формированием метаболической памяти. Согласно современным протоколам ведения пациентов в ОИТ, непрерывная внутривенная инфузия инсулина начинается при показателях глюкозы

плазмы ≥10 ммоль/л. После ТДПЭ в условиях отсутствия эндогенной секреции инсулина при гипергликемии (>7,8 ммоль/л) создается угроза развития осложнений при оксидативном стрессе и гликировании митохондриальных протеинов. Поэтому в раннем послеоперационном периоде, начиная с первых часов пребывания в ОИТ, особое значение приобретает имитация секреции инсулина здоровой ПЖ. Применение приборов типа "закрытой петли" после ТДПЭ позволило выявить необходимую дозу инсулина короткого действия (100-200 Ед/сут внутривенно) для поддержания глюкозы плазмы в диапазоне 4,4-7,7 ммоль/л в первые сутки после операции, обеспечило безопасность пациента, уменьшило число хирургических осложнений, что подтверждается приведенными исследованиями.

В отдаленном периоде после ТДПЭ индивидуально подобранная инсулинотерапия, заместительная ферментная терапия и сбалансированное питание обеспечивают пациентам приемлемое качество жизни, сопоставимое с больными СД 1 и 2 типа. Продолжительность жизни пациентов после ТДПЭ в отдаленном периоде определяется агрессивностью течения основного заболевания и степенью компенсации метаболических расстройств панкреатического статуса, а также организацией патронажа пациентов специалистами и комплаентностью самих пациентов.

Уникальные факты сохранения фертильности и родоразрешения пациенток после ТДПЭ свидетельствуют о полной реабилитации и хорошем качестве жизни.

Необходима программа исследования измененной регуляции углеводного и липидного обмена, особенностей синтеза протеинов и действия инкретинов, изучение патофизиологии пищеварительных процессов после ТДПЭ. Внедрение в лечение результатов исследований позволит улучшить выживаемость в послеоперационном периоде, уменьшит частоту осложнений и улучшит качество жизни пациентов.

Многие вопросы тактики ведения пациентов в периоперационном периоде не находят отражения в отечественной законодательной базе. Эти вопросы требуют срочного решения.

Участие авторов

Лебедева А.Н. — автор замысла, создания, написания, дизайна литературного обзора, сбор литературы, перевод и обработка материала, написание, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Вишневский В.А. – редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Lebedeva A.N. – author of the idea, creation, writing, design of a literary review, collection of literature, translation and processing of material, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Vishnevsky V.A. - editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

• Список литературы

- 1. Kausch W. Das carcinoma der Papilladuodeni und seine radical Entfernung. *Betir. Klin. Chir.* 1912; 78: 439–486.
- Rockey E.W. Total pancreatectomy for carcinoma: case report. *Ann. Surg.* 1943; 118: 603–611.
- Priestley J.T., Comfort M., Sprague R. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cells adenoma follow-up report five and one-half years after operation including metabolic studies. *Ann. Surg.* 1949; 300: 211–217.
- 4. Кузин М.И., Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С., Помелов В.С., Вишневский В.А., Цвиркун В.В., Савина Т.В. Тотальная дуоденопанкреатэктомия. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1982; 6: 17–21.
- Вишневский В.А., Цвиркун В.В., Буриев И.М., Лебедева А.Н., Саввина Т.В., Марина Г.В., Тарасюк Т.И. Больная через 20 лет после тотальной дуоденопанкреатэктомии. Протокол заседания Хирургического общества Москвы и Московской обл. от 16.09.99. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000; 6: 70–71.
- Murphy M.M., KnausII W.J., Ng S.C., Hill J.S., McPhee J.T., Shah S.A., Tseng J.F. Total pancreatectomy: a national stady. *HPB (Oxford)*. 2009; 11 (6): 476–482. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00076.x
- Crippa S., Tamburrino D., Pattelli S., Salvia R., Germenia S., Bassi C., Pederzoli P., Falconi M. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. 2011; 149 (1): 79–86. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.04.007
- Datta J., Levis R.S., Strasberg S.M., Hall B.L., Allendorf J.D., Beane J.D., Behrman S.W., Callery M.P., Christein J.D., Drebin J.A., Epelboym I., He J., Pitt H.A., Winslow E., Wolfgang C., Lee M.K. 4th, Vollmer C.M. Jr. Quantyfying the burden of complications following total pancreatectomy using the postoperative morbidity index: a multi-institutional perspective. *Gastrointest. Surg.* 2015; 19 (3): 506–515. https://doi.org/10.1007/s11605-014-2706-y
- Jonston W.C., Hoen H.M., Cassera M.A., Nevell P.H., Hammill C.W., Hansen P.D. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the national cancer data base. *HPB (Oxword)*. 2016; 18 (1): 21–28. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.009
- 10. Warren K.W., Cattell R.B. Basic techniques in pancreatic surgery. *Surg. Clin. North Am.* 1956; 36 (3): 707–724.
- Janot M.S., Belyaev O., Kersting S., Chromik A.M., Seelig M.H., Sülberg D., Mittelkötter U., Uhl W.H. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. *HPB Surgery*. 2010; 2010: 686702. https://doi.org/10.1155/2010/686702
- 12. Crippa S., Tamburrino D., Pattelli S., Salvia R., Germenia S., Bassi C., Pederzoli P., Falconi M. Total pancreatectomy:

- indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. 2011; 149 (1): 79–86. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.04.007
- 13. Muller M., Friess H., Kleeff J., Dahmen R., Wagner M., Hinz U., Breisch-Girbig D., Ceyhan G.O., Büchler M.W. Is the still a role for total pancreatectomy? *Ann. Surg.* 2007; 246 (6): 966–974. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c2ca3
- Nathan H., Wolfgang C.L., Edil B.H., Choti M.A., Herman J.M., Schulick R.D., Cameron J.L., Pawlik T.M. Peri-operative mortalitity and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma population based perspective. *J. Surg. Oncol.* 2009; 99 (2): 87–92. https://doi.org/10.1002/jso.21189
- McPhee J.T., Hill J., Whalen G.F., Zayaruzny M., Litwin D.E., Sullivan M.E., Anderson F.A., Tseng J.F. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann. Surg.* 2007; 246 (2): 246–253. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259993.17350.3a
- Reddy S., Wolfgang C.L., Cameron J.L., Eckhauser F., Choti M.A., Schulick R.D., Edil B.H., Pawlik T.M. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evalution of morbidity and long-term survival. *Ann. Surg.* 2009; 250 (2): 282–287. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ae9f93
- Suzuki S., Kajiama H., Takemura A., Shimazaki J., Nishida K., Shimoda M. The clinical outcomes after total pancreatectomy. *Dig. Surg.* 2017; 34 (2): 142–150. https://doi.org/10.1159/000449234
- 18. Шалимов С.А., Осинский Д.С., Черный В.А., Клифф Й., Фрисс Г. Рак поджелудочной железы. Современное состояние проблемы. Киев: Основа, 2007. 315 с.
- 19. Ross D.E. Cancer of the pancreas. A plea for total pancreat-ectomy. *Am. J. Surg.* 1954; 87 (1): 20–33.
- 20. Егоров В.И., Вишневский В.А., Коваленко З.А., Лебедева А.Н., Мелехина О.В. Тотальная панкреатэктомия. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 7: 85–92.
- 21. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 446 с.
- 22. Johnston P.C., Lin Y.K., Walsh R.M., Bottino R., Stevens T.K., Trucco M., Bena J., Faiman C., Hatipoglu B.A. Factors accociated with islet yield and insulin independence after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in patient with chronic pancreatitis utilizing offsite islet isolation: Cleveland Clinic experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (5): 1765–1770. https://doi.org/10.1210/jc.2014-4298
- 23. Johnston P.C., Hoen H.M., Cassera M.A., Newell P.H., Hammill C.W., Hansen P.D., Wolf R.F. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford)*. 2016; 18 (1): 21–28. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.009
- 24. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Вишневский А.В., Горин Д.С., Лебедева А.Н., Загагов С.О., Ахтанин Е.А. Экстирпация культи поджелудочной железы при профузном внутри-брюшном аррозивном кровотечении, обусловленном послеоперационным панкреатитом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 11: 4—7.
- 25. Подлужный Д.В., Соловьева О.Н., Котельников А.Г., Делекторская В.В., Козлов Н.А., Сяодун Д., Патютко Ю.И. Высокозлокачественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: возможности хирургического метода. Анналы хирургии. 2018; 23 (2): 92–98.

- Седаков И.Е., Семикоз Н.Г., Жильцов А.В., Антипов В.Н., Бондарь А.В., Коломиец К.С. Завершающая панкреатэктомия при несостоятельности панкреатоеюноанастамоза. Новообразование. 2017; 9 (4): 217–223.
- Dammann H.G., Besterman H.S., Bloom S.R., Schreiber H.W. Gut-hormone profile in totally pancreatectomized patients. *Gut*. 1981; 22 (2): 103–107.
- Miyata M., Tiakao T., Uozumi T., Okamoto E., Manabe H. Insulin secretion after pancreatduodenectomy. *Ann. Surg.* 1974; 179 (4): 494–497.
- Stauffer J.A., Nguyen J.H., Heckman M.G., Grewal M.S., Dougherty M., Gill K.R., Jamil L.H., Scimeca D., Raimondo M., Smith C.D., Martin J.K., Asbun H.J. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience. *HPB (Oxford)*. 2009; 11 (6): 483–492. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00077.x
- 30. Satoi S., Murakami Y., Motoi F., Sho M., Matsumoto I., Uemura K., Kawai M., Kurata M., Yanagimoto H., Yamamoto T., Mizuma M., Unno M., Kinoshita S., Akahori T., Shinzeki M., Fukumoto T., Hashimoto Y., Hirono S., Yamaue H., Honda G., Kwon M. Reappraisal of total pancreatectomy in 45 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma in the modern era using matched-pairs analysis: multicentrstudy group of pancreatobiliary surgery in Japan. *Pancreas*. 2016; 45 (7): 1003–1009. https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000000579
- Hartwig W., Gluth A., Hinz U., Bergmann F., Spronk P.E., Hackert T., Werner J., Büchler M.W. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann. Surg.* 2015; 261 (3): 537–546. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000791
- 32. Nikfarjam M., Low N., Weinberg L., Chia P.H., He H., Christophi C. Total pancreatectomy for the treatment of pancreatic neoplasms. *ANZ J. Surg.* 2014; 84 (11): 823–826. https://doi.org/10.1111/ans.12640
- Gueroult S., Parc Y., Duron F., Paye F., Parc R. Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreaticoduodenectomy: early and late outcome. *Arch. Surg.* 2004; 139 (1): 16–19. https://doi.org/10.1001/archsurg.139.1.16
- 34. Cunningham J.D., O'Donnell N., Starker P. Surgical outcomes following pancreatic resection at a low-volume communitiv hospital: do all patients need to be sent a regional cancer center? *Am. J. Surg.* 2009; 198 (2): 227–230. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.10.023
- Helm J.F., Centeno B.A., Coppola D., Druta M., Park J.Y., Chen D.T., Hodul P.J., Kvols L.K., Yeatman T.J., Carey L.C., Karl R.C., Malafa M.P. Outcomes following resections of pancreatic adenocarcinoma: 20-year experience at a single institution. *Cancer Control*. 2008; 15 (4): 288–294. https://doi.org/10.1177/107327480801500403
- Doi K., Prentki M., Yip C., Muller W.A., Jeanrenaud B., Vranic M. Identical biological effects of pancreatic glucagon and purified moiety of canine gastric immunoreactive glucagons. *J. Clin. Invest.* 1979; 63 (3): 525–531. https://doi.org/10.1172/JCI109331
- Muller W.A., Brennan M.F., Tan M.H., Aoki T.T. Studies of glucagon secretion in pancreatectomized patients. *Diabetes*. 1974; 23 (6): 512–516.
- Slezak L.A., Anderson D.K. Pancreatic resection: effect of glucose metabolism. World J. Surg. 2001; 25 (4): 452–460. https://doi.org/10.1007/s002680020337

- 39. Fisher W.E., Andersen D.K., Bell R.H. Pancreas. In: Brunicardi F.C. (ed.) *Schwartz's principles of surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 1252–1254.
- 40. Anderson D. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007; 35 (1): 1–15. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31805d01b0
- Kono T., Hanazaki K., Yazawa K., Ashizawa S., Fisher W.E., Wang X.P., Nosé Y., Brunicardi F.C. Pancreatic polypeptide administration reduces insulin requirements of articial pancreas in pancreatectomized dogs. *Artif. Organs.* 2005; 29 (1): 83–87. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.29008.x
- Boyle P.J. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycemia in man. *Diabetologia*. 1997; 40 (Suppl. 2): S69–S74.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl. 1): S173–S181.
- 44. Vigili de Keutzenberg S., Maifreni L., Lisato G., Riccio A., Trevisan R., Tiengo A., Del Prato S. Glucose turnover and recycling in diabetes secondary to total pancreatectomy: effect of glucagon infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70 (4): 1023–1029. https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1023
- 45. Jamil L.H., Chindris A.M., Gill K.R., Scimeca D., Stauffer J.A., Heckman M.G., Meek S.E., Nguyen J.H., Asbun H.J., Raimondo M., Woodward T.A., Wallace M.B. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory stady. *HPB Surg.* 2012; 2012: 381–328. https://doi.org/10.1155/2012/381328
- Dressler C.M., Fortner J.G., McDermott K., Bajorunas D.R. Metolic consequences of (regional) total pancreatectomy. *Ann. Surg.* 1991; 214 (2): 131–140.
- Tankjoh K., Tomita R., Mera K., Hayashi N. Metabolic modulation by concomitant administration of insulin and glucagon in pancreatectomy patients. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (44): 538–543.
- Barbier L., Jamal W., Dokmak S., Aussilhou B., Corcos O., Ruszniewski P., Belghiti J., Sauvanet A. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB Oxford*. 2013; 15 (11): 882–892. https://doi.org/10.1111/hpb.12054
- Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации: 7-й вып. Сахарный диабет. 2015; 18 (Прил. 1): 1–112.
- Takami H., Fujii T., Kanda M., Suenaga M., Yamamura K., Kodera Y. Preservation of the pyloric ring confers little benefit in patients undergoing total pancreatectomy. *Word J. Surg.* 2014; 38 (7): 1807–1813. https://doi.org/10.1007/s00268-014-2469-3
- Landoni L., Salvia R., Festa L., Muselli P., Giardino A., Butturini G., Falconi M., Bassi C. Quality of life after total pancreatectomy. Ten-year experience. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2004; 5 (Suppl. 5): 441.
- Kahl S., Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18 (5): 947–955. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.06.028
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1359–1367. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300
- 54. Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M., Heyland D.K., Cook D.J., Malhotra A., Dhaliwal R., Henderson W.R., Chittock

- D.R., Finfer S., Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality amoung critically ill patients: meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009; 180 (8): 821–827. https://doi.org/10.1503/cmaj.090206
- Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 300 (8): 933–944. https://doi.org/10.1001/jama.300.8.933
- Magee M.F., Clement S. Subcutaneous insulin therapy in the hospital setting: issues, concerns, and implementation. *Endocr. Pract.* 2004; 10 (Suppl. 2): 81–88. https://doi.org/10.4158/EP.10.S2.81
- Moghissi E.S., Korylkowsky M.T., DiNordo M.M., Einhorn D., Hellman R., Hirsch I.B., Inzucchi S.E., Ismail-Beigi F., Kirkman M.S., Umpierrez G.E. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association consensus statement on glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1119–1131. https://doi.org/10.2337/dc09-9029
- Inzucchi S.E., Siegel M.D. Glucose control in the ICU how tight is too tight? *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1346–1349. https://doi.org/10.1056/NEJMe0901507
- Scott M.G., Bruns D.E., Boyd J.C., Sacks D.B. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin. Chem.* 2009; 55 (1): 18–20. https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117291
- Kynoch K. Implementation of a glucose management protocol to prevent hypo- and hyperglycemia in critically ill patients. *Int. J. Evid. Based Healthc.* 2008; 6 (4): 468–475. https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2008.00116.x
- 61. Takesue Y., Tsuchida T. Strict glycemic control to prevent surgical site infection in gastroenterogical surgery. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2017; 1 (1): 52–59. https://doi.org/10.1002/ags3.12006
- 62. Alexanian S., McDonell M.E., Akhtar S. Creating a perioperative glycemic control program. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2011; 2011: 465974. https://doi.org/10.1155/2011/465974
- 63. Wilson M., Weinreb J., Hoo G.W. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care*. 2007; 30 (4): 1005–1011. https://doi.org/10.2337/dc06-1964
- 64. Okabayashi T., Hnazaki K., Nichimori I., Sugimoto T., Maeda H., Yatabe T., Dabanaka K., Kobayashi M., Yamashita K. Continuous postoperative blood-glucose monitoring and control using a closed loop system in patients undergoing hepatic resection. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53 (5): 1405–1410. https://doi.org/10.1007/s10620-007-0010-3
- Лебедева А.Н. Состояние углеводного обмена у больных после резекций поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 22 с.
- Maeda H., Okabayashi T., Yatabe T., Yamashita K., Hanazaki K. Perioperative intensive insulin therapy using artificial endocrine pancreas undergoing pancreatectomy. World J. Gastroenterol. 2009; 15 (33): 4111–4115. https://doi.org/10.3748/wjg.15.4111
- 67. Svensson A.M., McGuire D.K., Abrahamsson P., Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (13): 1255–1261. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230
- 68. Goldberg P.A., Siegel M.D., Sherwin R.S., Halickman J.I., Lee M., Bailey V.A., Dziura J.D., Inzucchi S.E. Implementation of safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004; 27 (2): 461–467. https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.461

- 69. Engerman R.L., Kern T.S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987; 36 (7): 808–812. https://doi.org/10.2337/diab.36.7.808
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977–986. https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401
- 71. Gabbay K.H., Merola L.O., Field R.A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science*. 1966; 151 (3707): 209–210. https://doi.org/10.1126/science.151.3707.209
- 72. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 (6): 1615–1625. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615
- Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 410–415. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824
- 74. Julius U., Drel V.R., Grässler J., Obrosova I.G. Nitrosylated proteins in monocytes as a new marker of oxidative-nitrosative stress in diabetic subjects with macroangiopathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2009; 117 (2): 72–77. https://doi.org/10.1055/s-2008-1078710
- Huebschmann A.G., Regensteiner J.G., Vlassara H., Reusch J.E. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1420–1432. https://doi.org/10.2337/dc05-2096
- Yan S.F., Ramasamy R., Naka Y., Schmidt A.M. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaff old for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ. Res.* 2003; 93 (12): 1159–1169. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000103862. 26506.3D
- 77. Basta G., Lazzerini G., Del Turco S., Ratto G.M., Schmidt A.M., De Caterina R. At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (7): 1401–1407. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000167522.48370.5e
- 78. Данилов М.В., Благовидов Д.Ф., Помелов В.С., Ганжа П.Ф. Панкреатодуоденальная резекция или тотальная панкреатэктомия? Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1981; 2: 139–146.
- 79. Данилов М.В., Помелов В.С., Вишневский В.А., Буриев И.М., Вихорев А.В., Казанчян П.О., Савина Т.В. Методика панкреатодуоденальной резекции и тотальной дуоденопанкреатэктомии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1990; 10: 94—100.
- 80. Данилов М.В., Буриев И.М., Вихорев А.В. Тотальная дуоденопанкреатэктомия в условиях коррекции углеводного обмена аппаратом "Биостатор". Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1993; 9: 91—93.
- Wallia A., Umpierrez G.E., Rushakoff R.J., Klonoff D.C., Rubin D.J., Hill Golden S., Cook C.B., Thompson B; DTS Continuous Glucose Monitoring in the Hospital Panel. Consensus statement on inpatient use of continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2017; 11 (5): 1036–1044. https://doi.org/10.1177/1932296817706151
- Umpierrez G.E., Klonoff D.C. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care*. 2018; 41 (8): 1549–1589. https://doi.org/10.2337/dci18-0002

- 83. Gomez A.M., Umpierrez G.E. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU setting. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014; 8 (5): 830–936. https://doi.org/10.1177/1932296814546025
- 84. Krinsley J.S., Chase J.G., Gunst J., Martensson J., Schultz M.J., Taccone F.S., Wernerman J., Bohe J., De Block C., Desaive T., Kalfon P., Preiser J.C. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit. Care.* 2017; 21 (1): 197. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1784-0
- Chase J.G., Desaive T., Bohe J., Cnop M., De Block C., Gunst J., Hovorka R., Kalfon P., Krinsley J., Renard E., Preiser J.C. Improving glycemic control in critically ill patients: personalized care to mimic the endocrine pancreas. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 182. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2110-1
- 86. Hanazaki K., Nose Y., Brunicardi F.C. Artifical endocrine pancreas. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 310–322.
- 87. Tsukamoto Y., Okabayashi T., Hanazaki K. Progressive artificial endocrine pancreas: era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg. Today.* 2011; 41 (10): 1344–1351. https://doi.org/10.1007/s00595-011-4537-8
- 88. Parsaik A.K., Murad M.H., Sathananthan A., Moorthy V., Erwin P.J., Chari S., Carter R.E., Farnell M.B., Vege S.S., Sarr M.G., Kudva Y.C. Metabolic and target organ outcomes after total pancreatectomy: Mayo Clinic experience and metaanalysis of the literature. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010; 73 (6): 723–731. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03860.x
- 89. Epelboym I., Winner M., DiNorica J., Lee M.K., Lee J.A., Schrope B., Chabot J.A., Allendore J.D. Quality Life in Patients after total pancreatectomy in comparable with quality life of the life in patients who undergo a partial pancreatic resection. *J. Surg. Res.* 2014; 187 (1): 189–196. https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.10.004
- Егоров В.И. Можно ли родить без поджелудочной железы и можно ли родить после рака? 2018. URL:http://doctoregorov.ru/?p=2397

References

- Kausch W. Das carcinoma der Papilladuodeni und seine radical Entfernung. Betir. Klin. Chir. 1912; 78: 439–486.
- 2. Rockey E.W. Total pancreatectomy for carcinoma: case report. *Ann. Surg.* 1943; 118: 603–611.
- Priestley J.T., Comfort M., Sprague R. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cells adenoma follow-up report five and one-half years after operation including metabolic studies. *Ann. Surg.* 1949; 300: 211–217.
- Kuzin M.I., Blagovidov D.F., Sarkisov D.S., Pomelov V.S., Vishnevskij V.A., Cvirkun V.V., Savina T.V. Total duodenopancreatectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya*. *Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1982; 6: 17–21. (In Russian)
- 5. Vishnevsky V.A., Cvirkun V.V., Buriev I.M., Lebedeva A.N., Savvina T.V., Marina G.V., Tarasjuk T.I. Patient 20 years after total duodenopancreatectomy. Minutes of the meeting of the Surgical Society of Moscow and the Moscow Region. from 09.16.99. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2000; 6: 70–71. (In Russian)
- Murphy M.M., KnausII W.J., Ng S.C., Hill J.S., McPhee J.T., Shah S.A., Tseng J.F. Total pancreatectomy: a national stady. *HPB (Oxford)*. 2009; 11 (6): 476–482. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00076.x
- Crippa S., Tamburrino D., Pattelli S., Salvia R., Germenia S., Bassi C., Pederzoli P., Falconi M. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term

- outcomes. *Surgery*. 2011; 149 (1): 79–86. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.04.007
- Datta J., Levis R.S., Strasberg S.M., Hall B.L., Allendorf J.D., Beane J.D., Behrman S.W., Callery M.P., Christein J.D., Drebin J.A., Epelboym I., He J., Pitt H.A., Winslow E., Wolfgang C., Lee M.K. 4th, Vollmer C.M. Jr. Quantyfying the burden of complications following total pancreatectomy using the postoperative morbidity index: a multi-institutional perspective. *Gastrointest. Surg.* 2015; 19 (3): 506–515. https://doi.org/10.1007/s11605-014-2706-y
- Jonston W.C., Hoen H.M., Cassera M.A., Nevell P.H., Hammill C.W., Hansen P.D. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the national cancer data base. *HPB (Oxword)*. 2016; 18 (1): 21–28. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.009
- 10. Warren K.W., Cattell R.B. Basic techniques in pancreatic surgery. *Surg. Clin. North Am.* 1956; 36 (3): 707–724.
- Janot M.S., Belyaev O., Kersting S., Chromik A.M., Seelig M.H., Sülberg D., Mittelkötter U., Uhl W.H. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. *HPB Surgery*. 2010; 2010: 686702. https://doi.org/10.1155/2010/686702
- Crippa S., Tamburrino D., Pattelli S., Salvia R., Germenia S., Bassi C., Pederzoli P., Falconi M. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. 2011; 149 (1): 79–86. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.04.007
- 13. Muller M., Friess H., Kleeff J., Dahmen R., Wagner M., Hinz U., Breisch-Girbig D., Ceyhan G.O., Büchler M.W. Is the still a role for total pancreatectomy? *Ann. Surg.* 2007; 246 (6): 966–974. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c2ca3
- Nathan H., Wolfgang C.L., Edil B.H., Choti M.A., Herman J.M., Schulick R.D., Cameron J.L., Pawlik T.M. Peri-operative mortalitity and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma population based perspective. *J. Surg. Oncol.* 2009; 99 (2): 87–92. https://doi.org/10.1002/jso.21189
- McPhee J.T., Hill J., Whalen G.F., Zayaruzny M., Litwin D.E., Sullivan M.E., Anderson F.A., Tseng J.F. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann. Surg.* 2007; 246 (2): 246–253. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259993.17350.3a
- Reddy S., Wolfgang C.L., Cameron J.L., Eckhauser F., Choti M.A., Schulick R.D., Edil B.H., Pawlik T.M. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evalution of morbidity and long-term survival. *Ann. Surg.* 2009; 250 (2): 282–287. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ae9f93
- Suzuki S., Kajiama H., Takemura A., Shimazaki J., Nishida K., Shimoda M. The clinical outcomes after total pancreatectomy. *Dig. Surg.* 2017; 34 (2): 142–150. https://doi.org/10.1159/000449234
- 18. Shalimov S.A., Osinskij D.S., Chyornyj V.A, Kliff J., Friss G. *Rak podzheludochnoj zhelezy. Sovremennoe sostoyanie problemi* [Pancreas cancer. Current state of the problem]. Kiev: Osnova, 2007. 315 p. (In Russian)
- 19. Ross D.E. Cancer of the pancreas. A plea for total pancreat-ectomy. *Am. J. Surg.* 1954; 87 (1): 20–33.
- Egorov V.I., Vishnevskij V.A., Kovalenko Z.A., Lebedeva A.N., Melekhina O.V. Total pancreatectomy. *Pirogov Russian Journal* of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2012; 7: 85–92. (In Russian)

- Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G. Khirurgiya organov biliopankreatoduodenal'noj zony [Surgery of the organs of hepatopancreatoduodenal area]. Moscow: Medicina, 2007. 446 p. (In Russian)
- 22. Johnston P.C., Lin Y.K., Walsh R.M., Bottino R., Stevens T.K., Trucco M., Bena J., Faiman C., Hatipoglu B.A. Factors accociated with islet yield and insulin independence after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in patient with chronic pancreatitis utilizing offsite islet isolation: Cleveland Clinic experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (5): 1765–1770. https://doi.org/10.1210/jc.2014-4298
- Johnston P.C., Hoen H.M., Cassera M.A., Newell P.H., Hammill C.W., Hansen P.D., Wolf R.F. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford)*. 2016; 18 (1): 21–28. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.009
- 24. Kubyshkin V.A., Kriger A.G., Vishnevskii A.V., Gorin D.S., Lebedeva A.N., Zagagov S.O., Akhtanin E.A. The distal pancreatic stump extirpation on the reason of profuse arrosive intraabdominal bleeding. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2012; 11: 4–7. (In Russian)
- Podluzhnyi D.V., Solov'eva O.N., Kotel'nikov A.G., Delektorskaya V.V., Kozlov N.A., Syaodun D., Patyutko Yu.I. High-grade pancreatic neuroendocrine tumors: possibilities of surgical interventions. *Annaly Khirurgii (Russian Journal of Surgery)*. 2018; 23 (2): 92–98. (In Russian)
- Sedakov I.E., Semikoz N.G., Zhil'tsov A.V., Antipov V.N., Bondar' A.V., Kolomiets K.S. Final pancreatectomy for leakage of pancreatojejunostomy. *Novoobrazovanie = Neoplasm.* 2017; 9 (4): 217–223. (In Russian)
- Dammann H.G., Besterman H.S., Bloom S.R., Schreiber H.W. Gut-hormone profile in totally pancreatectomized patients. *Gut*. 1981; 22 (2): 103–107.
- Miyata M., Tiakao T., Uozumi T., Okamoto E., Manabe H. Insulin secretion after pancreatduodenectomy. *Ann. Surg.* 1974; 179 (4): 494–497.
- Stauffer J.A., Nguyen J.H., Heckman M.G., Grewal M.S., Dougherty M., Gill K.R., Jamil L.H., Scimeca D., Raimondo M., Smith C.D., Martin J.K., Asbun H.J. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience. *HPB (Oxford)*. 2009; 11 (6): 483–492. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00077.x
- 30. Satoi S., Murakami Y., Motoi F., Sho M., Matsumoto I., Uemura K., Kawai M., Kurata M., Yanagimoto H., Yamamoto T., Mizuma M., Unno M., Kinoshita S., Akahori T., Shinzeki M., Fukumoto T., Hashimoto Y., Hirono S., Yamaue H., Honda G., Kwon M. Reappraisal of total pancreatectomy in 45 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma in the modern era using matched-pairs analysis: multicentrstudy group of pancreatobiliary surgery in Japan. *Pancreas*. 2016; 45 (7): 1003–1009. https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000000579
- Hartwig W., Gluth A., Hinz U., Bergmann F., Spronk P.E., Hackert T., Werner J., Büchler M.W. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann. Surg.* 2015; 261 (3): 537–546. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000791
- 32. Nikfarjam M., Low N., Weinberg L., Chia P.H., He H., Christophi C. Total pancreatectomy for the treatment of pancreatic neoplasms. *ANZ J. Surg.* 2014; 84 (11): 823–826. https://doi.org/10.1111/ans.12640
- 33. Gueroult S., Parc Y., Duron F., Paye F., Parc R. Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreatico-

- duodenectomy: early and late outcome. *Arch. Surg.* 2004; 139 (1): 16–19. https://doi.org/10.1001/archsurg.139.1.16
- Cunningham J.D., O'Donnell N., Starker P. Surgical outcomes following pancreatic resection at a low-volume communitiv hospital: do all patients need to be sent a regional cancer center? *Am. J. Surg.* 2009; 198 (2): 227–230. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.10.023
- Helm J.F., Centeno B.A., Coppola D., Druta M., Park J.Y., Chen D.T., Hodul P.J., Kvols L.K., Yeatman T.J., Carey L.C., Karl R.C., Malafa M.P. Outcomes following resections of pancreatic adenocarcinoma: 20-year experience at a single institution. *Cancer Control*. 2008; 15 (4): 288–294. https://doi.org/10.1177/107327480801500403
- Doi K., Prentki M., Yip C., Muller W.A., Jeanrenaud B., Vranic M. Identical biological effects of pancreatic glucagon and purified moiety of canine gastric immunoreactive glucagons. *J. Clin. Invest.* 1979; 63 (3): 525–531. https://doi.org/10.1172/JCI109331
- 37. Muller W.A., Brennan M.F., Tan M.H., Aoki T.T. Studies of glucagon secretion in pancreatectomized patients. *Diabetes*. 1974; 23 (6): 512–516.
- Slezak L.A., Anderson D.K. Pancreatic resection: effect of glucose metabolism. World J. Surg. 2001; 25 (4): 452–460. https://doi.org/10.1007/s002680020337
- Fisher W.E., Andersen D.K., Bell R.H. Pancreas. In: Brunicardi F.C. (ed.) *Schwartz's principles of surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 1252–1254.
- Anderson D. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007; 35 (1): 1–15. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31805d01b0
- Kono T., Hanazaki K., Yazawa K., Ashizawa S., Fisher W.E., Wang X.P., Nosé Y., Brunicardi F.C. Pancreatic polypeptide administration reduces insulin requirements of articial pancreas in pancreatectomized dogs. *Artif. Organs.* 2005; 29 (1): 83–87. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.29008.x
- 42. Boyle P.J. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycemia in man. *Diabetologia*. 1997; 40 (Suppl. 2): S69–S74.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl. 1): S173–S181.
- 44. Vigili de Keutzenberg S., Maifreni L., Lisato G., Riccio A., Trevisan R., Tiengo A., Del Prato S. Glucose turnover and recycling in diabetes secondary to total pancreatectomy: effect of glucagon infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70 (4): 1023–1029. https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1023
- 45. Jamil L.H., Chindris A.M., Gill K.R., Scimeca D., Stauffer J.A., Heckman M.G., Meek S.E., Nguyen J.H., Asbun H.J., Raimondo M., Woodward T.A., Wallace M.B. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory stady. *HPB Surg.* 2012; 2012: 381–328. https://doi.org/10.1155/2012/381328
- Dressler C.M., Fortner J.G., McDermott K., Bajorunas D.R. Metolic consequences of (regional) total pancreatectomy. *Ann. Surg.* 1991; 214 (2): 131–140.
- Tankjoh K., Tomita R., Mera K., Hayashi N. Metabolic modulation by concomitant administration of insulin and glucagon in pancreatectomy patients. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (44): 538–543.
- 48. Barbier L., Jamal W., Dokmak S., Aussilhou B., Corcos O., Ruszniewski P., Belghiti J., Sauvanet A. Impact of total pan-

- createctomy: short- and long-term assessment. *HPB Oxford*. 2013; 15 (11): 882–892. https://doi.org/10.1111/hpb.12054
- 49. Dedov I.I., Shestakova M.V. (red.). Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2015; 18 (1S): 1–112. (In Russian)
- Takami H., Fujii T., Kanda M., Suenaga M., Yamamura K., Kodera Y. Preservation of the pyloric ring confers little benefit in patients undergoing total pancreatectomy. *Word J. Surg.* 2014; 38 (7): 1807–1813. https://doi.org/10.1007/s00268-014-2469-3
- Landoni L., Salvia R., Festa L., Muselli P., Giardino A., Butturini G., Falconi M., Bassi C. Quality of life after total pancreatectomy. Ten-year experience. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2004; 5 (Suppl. 5): 441.
- Kahl S., Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18 (5): 947–955. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.06.028
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1359–1367. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011300
- 54. Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M., Heyland D.K., Cook D.J., Malhotra A., Dhaliwal R., Henderson W.R., Chittock D.R., Finfer S., Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality amoung critically ill patients: meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009; 180 (8): 821–827. https://doi.org/10.1503/cmaj.090206
- Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 300 (8): 933–944. https://doi.org/10.1001/jama.300.8.933
- Magee M.F., Clement S. Subcutaneous insulin therapy in the hospital setting: issues, concerns, and implementation. *Endocr. Pract.* 2004; 10 (Suppl. 2): 81–88. https://doi.org/10.4158/EP.10.S2.81
- Moghissi E.S., Korylkowsky M.T., DiNordo M.M., Einhorn D., Hellman R., Hirsch I.B., Inzucchi S.E., Ismail-Beigi F., Kirkman M.S., Umpierrez G.E. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association consensus statement on glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1119–1131. https://doi.org/10.2337/dc09-9029
- Inzucchi S.E., Siegel M.D. Glucose control in the ICU how tight is too tight? *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1346–1349. https://doi.org/10.1056/NEJMe0901507
- Scott M.G., Bruns D.E., Boyd J.C., Sacks D.B. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin. Chem.* 2009; 55 (1): 18–20. https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117291
- 60. Kynoch K. Implementation of a glucose management protocol to prevent hypo- and hyperglycemia in critically ill patients. *Int. J. Evid. Based Healthc.* 2008; 6 (4): 468–475. https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2008.00116.x
- Takesue Y., Tsuchida T. Strict glycemic control to prevent surgical site infection in gastroenterogical surgery. *Ann. Gastroenterol.* Surg. 2017; 1 (1): 52–59. https://doi.org/10.1002/ags3.12006
- 62. Alexanian S., McDonell M.E., Akhtar S. Creating a perioperative glycemic control program. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2011; 2011: 465974. https://doi.org/10.1155/2011/465974
- 63. Wilson M., Weinreb J., Hoo G.W. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care*. 2007; 30 (4): 1005–1011. https://doi.org/10.2337/dc06-1964

- 64. Okabayashi T., Hnazaki K., Nichimori I., Sugimoto T., Maeda H., Yatabe T., Dabanaka K., Kobayashi M., Yamashita K. Continuous postoperative blood-glucose monitoring and control using a closed loop system in patients undergoing hepatic resection. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53 (5): 1405–1410. https://doi.org/10.1007/s10620-007-0010-3
- 65. Lebedeva A.N. *Sostoyanie uglevodnogo obmena u bol'nyh posle rezekcij podzheludochnoj zhelezy* [The state of carbohydrate metabolism in patients after pancreas resection: avtoref. dis. ... cand. of sci. (med.)]. Moscow, 1992. 22 p. (In Russian)
- Maeda H., Okabayashi T., Yatabe T., Yamashita K., Hanazaki K. Perioperative intensive insulin therapy using artificial endocrine pancreas undergoing pancreatectomy. World J. Gastroenterol. 2009; 15 (33): 4111–4115. https://doi.org/10.3748/wjg.15.4111
- 67. Svensson A.M., McGuire D.K., Abrahamsson P., Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (13): 1255–1261. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230
- Goldberg P.A., Siegel M.D., Sherwin R.S., Halickman J.I., Lee M., Bailey V.A., Dziura J.D., Inzucchi S.E. Implementation of safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004; 27 (2): 461–467. https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.461
- Engerman R.L., Kern T.S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987; 36 (7): 808–812. https://doi.org/10.2337/diab.36.7.808
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993; 329 (14): 977–986. https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401
- Gabbay K.H., Merola L.O., Field R.A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science*. 1966; 151 (3707): 209–210. https://doi.org/10.1126/science.151.3707.209
- 72. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 (6): 1615–1625. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615
- Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 410–415. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824
- Julius U., Drel V.R., Grässler J., Obrosova I.G. Nitrosylated proteins in monocytes as a new marker of oxidative-nitrosative stress in diabetic subjects with macroangiopathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2009; 117 (2): 72–77. https://doi.org/10.1055/s-2008-1078710
- Huebschmann A.G., Regensteiner J.G., Vlassara H., Reusch J.E. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1420–1432. https://doi.org/10.2337/dc05-2096
- Yan S.F., Ramasamy R., Naka Y., Schmidt A.M. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaff old for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ. Res.* 2003; 93 (12): 1159– 1169. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000103862. 26506.3D
- 77. Basta G., Lazzerini G., Del Turco S., Ratto G.M., Schmidt A.M., De Caterina R. At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (7): 1401–1407. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000167522.48370.5e

- Danilov M.V., Blagovidov D.F., Pomelov V.S., Ganzha P.F. Pancreatoduodenal resection or total pancreatectomy. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1981; 2: 139–146. (In Russian)
- Danilov M.V., Pomelov V.S., Vishnevskij V.A., Buriev I.M., Vihorev A.V., Kazanchyan P.O., Savina T.V. Methods of pancreatoduodenal resection and total duodenopancreathectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 1990; 10: 94–100. (In Russian)
- 80. Danilov M.V., Buriev I.M., Vihorev A.V. Total duodenopancreatectomy in conditions of carbohydrate metabolism correction by the "Biostator". *Pirogov Russian Journal of Surgery* = *Khirurgiya*. *Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1993; 9: 91–93. (In Russian)
- 81. Wallia A., Umpierrez G.E., Rushakoff R.J., Klonoff D.C., Rubin D.J., Hill Golden S., Cook C.B., Thompson B; DTS Continuous Glucose Monitoring in the Hospital Panel. Consensus statement on inpatient use of continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2017; 11 (5): 1036–1044. https://doi.org/10.1177/1932296817706151
- Umpierrez G.E., Klonoff D.C. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care*. 2018; 41 (8): 1549–1589. https://doi.org/10.2337/dci18-0002
- 83. Gomez A.M., Umpierrez G.E. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU setting. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014; 8 (5): 830–936. https://doi.org/10.1177/1932296814546025
- Krinsley J.S., Chase J.G., Gunst J., Martensson J., Schultz M.J., Taccone F.S., Wernerman J., Bohe J., De Block C., Desaive T.,

- Kalfon P., Preiser J.C. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit. Care.* 2017; 21 (1): 197. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1784-0
- 85. Chase J.G., Desaive T., Bohe J., Cnop M., De Block C., Gunst J., Hovorka R., Kalfon P., Krinsley J., Renard E., Preiser J.C. Improving glycemic control in critically ill patients: personalized care to mimic the endocrine pancreas. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 182. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2110-1
- 86. Hanazaki K., Nose Y., Brunicardi F.C. Artifical endocrine pancreas. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 310–322.
- 87. Tsukamoto Y., Okabayashi T., Hanazaki K. Progressive artificial endocrine pancreas: era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg. Today.* 2011; 41 (10): 1344–1351. https://doi.org/10.1007/s00595-011-4537-8
- 88. Parsaik A.K., Murad M.H., Sathananthan A., Moorthy V., Erwin P.J., Chari S., Carter R.E., Farnell M.B., Vege S.S., Sarr M.G., Kudva Y.C. Metabolic and target organ outcomes after total pancreatectomy: Mayo Clinic experience and metaanalysis of the literature. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010; 73 (6): 723–731. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03860.x
- 89. Epelboym I., Winner M., DiNorica J., Lee M.K., Lee J.A., Schrope B., Chabot J.A., Allendore J.D. Quality Life in Patients after total pancreatectomy in comparable with quality life of the life in patients who undergo a partial pancreatic resection. *J. Surg. Res.* 2014; 187 (1): 189–196. https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.10.004
- 90. Egorov V.I. Is it possible to give birth without a pancreas and is it possible to give birth after cancer? 2018. URL: http://doctoregorov.ru/?p=2397 (InRussian)

Сведения об авторах [Authors info]

Лебедева Анна Николаевна — доктор мед. наук, врач-эндокринолог отделения абдоминальной хирургии ФБГУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России. https://orcid.org/0000-0002-5981-0054. E-mail: surin65@yandex.ru Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии №2 ФБГУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России. https://orcid.org/0000-0001-5039-4958. E-mail: VishnevskyVA@ixv.ru

Для корреспонденции*: Лебедева Анна Николаевна — 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: 8-916-184-71-90. E-mail: surin65@yandex.ru

Anna N. Lebedeva – Doct. of Sci. (Med.), Endocrinologist of the Abdominal Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. http://orcid.org/0000-0002-5981-0054. E-mail: surin65@yandex.ru

Vladimir A. Vishnevsky — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Abdominal Surgery Department No.2, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. http://orcid.org/0000-0001-5039-4958. E-mail: VishnevskyVA@ixv.ru

For correspondence *: Anna N. Lebedeva — 27, Bol'shaya Serpukhovskaia str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: +7-916-184-71-90. E-mail: surin65@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 21.08.2019. Received 21 August 2019. Принята к публикации 26.11.2019. Accepted for publication 26 November 2019.