

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-184-195

## ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

*В.Е. Загайнов<sup>1, 2</sup>, А.В. Мелешина<sup>1</sup>, К.Г. Корнева<sup>1, 3</sup>, С.А. Васенин<sup>2</sup>, Е.В. Загайнова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация

В обзор включены результаты ретроспективных и проспективных клинических зарубежных и отечественных исследований и рекомендаций по проблеме применения трансплантационных технологий для лечения сахарного диабета I типа и панкреатогенного диабета при хроническом панкреатите и панкреатоприивных состояниях. Изложены современные данные о распространенности сахарного диабета и современных методах инсулинотерапии. Рассмотрены результаты трансплантации поджелудочной железы и островков Лангерганса при первичных инсулинозависимых состояниях. Представлен анализ технологии выделения и аутотрансплантации островков после панкреатэктомии при хроническом панкреатите и доброкачественных (опухолевых) заболеваниях.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, сахарный диабет I-го типа, панкреатогенный сахарный диабет, трансплантация поджелудочной железы, островков Лангерганса.

## TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

*V.E. Zagainov<sup>1, 2</sup>, A.V. Meleshina<sup>1</sup>, K.G. Korneva<sup>1, 3</sup>, S.A. Vasenin<sup>2</sup>, E.V. Zagaynova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 13, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The review includes results of retrospective and prospective clinical studies (foreign and national) and guidelines on the use of transplantation technologies for treatment of type 1 diabetes and pancreatogenic diabetes in chronic pancreatitis and pancreatic conditions. Modern data on prevalence of diabetes and modern insulin delivery methods are presented. Results of transplantation of pancreas and islets of Langerhans in primary insulin-dependent conditions are considered. Analysis of the technology for isolation and autotransplantation of islets after pancreatectomy in chronic pancreatitis and benign tumor diseases are given.

*Keywords:* pancreas, type 1 diabetes, pancreatogenic diabetes, pancreas transplantation, islets of Langerhans.

### ВВЕДЕНИЕ

Панкреатоприивные состояния включают сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) и панкреатогенный сахарный диабет (ПСД).

В основе СД 1-го типа лежит аутоиммунная деструкция β-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Данное заболевание яв-

ляется значимой медико-социальной проблемой по нескольким причинам. Заболеваемость СД 1-го типа имеет тренд на ежегодное увеличение. Общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД1 – 256,2 тыс. В настоящее время средняя распространенность СД1 в РФ составляет 174,4 на 100 тыс. населения. В течение 2018 г. выявлено 10 805 новых

**Для корреспонденции:** Загайнов Владимир Евгеньевич. Адрес: 603109, Нижний Новгород, ул. Ильинская, 14. Тел. (951) 906-65-43. E-mail: zagainov@gmail.com

**For correspondence:** Zagainov Vladimir Evgenievich. Address: 14, Ilyinskaya str., Nizhny Novgorod, 603109, Russian Federation. Tel. (951) 906-65-43. E-mail: zagainov@gmail.com

случаев СД 1-го типа [1]. Подавляющее большинство пациентов – дети и молодые люди в возрасте до 30 лет. Нарушения углеводного обмена со временем приводят к развитию острых фатальных или хронических инвалидизирующих осложнений сахарного диабета [2]. По данным федерального регистра сахарного диабета, при СД 1-го типа диабетическая полинейропатия регистрируется у 33,6% пациентов, диабетическая ретинопатия – у 27,2% пациентов, нефропатия – у 20,1%, диабетическая макроангиопатия – у 12,1% пациентов, синдром диабетической стопы – у 4,3%, ИБС – у 3,5%, цереброваскулярные нарушения – у 1,5%, инфаркт миокарда – у 1,1% пациентов. Представленные показатели определены по данным обращаемости. При активном скрининге частота таких осложнений, безусловно, будет увеличиваться [3]. Пациенты с СД 1-го типа имеют ограниченные возможности для адаптации и самореализации. Лечение требует огромных расходов на дорогостоящие препараты и средства самоконтроля. Оптимистический анализ на основе российской выборки исследования показал, что средние годовые затраты на 1 пациента с СД 1-го типа составили 81,1 тыс. руб. Затраты на лечение пациентов с имеющимися хроническими осложнениями и не достигающими целевых значений уровня гликированного гемоглобина значительно выше, чем у пациентов без осложнений с компенсированным диабетом [4]. Не вызывает сомнения, что предотвращение или замедление прогрессирования осложнений сахарного диабета может быть достигнуто адекватным долгосрочным контролем уровня гликемии. В настоящее время единственным доступным методом лечения остается пожизненная инсулинотерапия. Несмотря на появление фармакокинетически более адаптированных препаратов инсулина, индивидуальных средств самоконтроля уровня глюкозы крови (глюкометры и системы непрерывного мониторинга в режиме реального времени), а также устройств для введения инсулина (инсулиновые шприц-ручки и инсулиновые помпы), достичь стабильных гликемических показателей удается далеко не всегда. Колебания гликемии в течение суток, эпизоды гипер- и гипогликемии наблюдаются практически у всех пациентов, что связано с различиями потребности в инсулине в зависимости от питания, физических нагрузок и многих других факторов, которые трудно предусмотреть или контролировать. Создание замкнутого контура «искусственная поджелудочная железа» на основе обратной связи между уровнем текущей гликемии и дозой вводимого инсулина находится только в стадии клинических испытаний.

Панкреатогенный сахарный диабет (ПСД) является следствием утери паренхимы поджелудочной железы в результате хронического рецидивирующего панкреатита, перенесенного панкреонекроза, частичной или тотальной панкреатэктомии. В контексте дан-

ного обзора сделан акцент на пациентов, перенесших панкреатэктомию по поводу хронического болевого рецидивирующего панкреатита или доброкачественных опухолей поджелудочной железы. В отличие от СД 1-го типа, при котором избирательно разрушаются  $\beta$ -клетки, при ПСД наблюдается дефицит не только инсулина, но и других островковых гормонов, регулирующих метаболизм глюкозы. Несмотря на редкое развитие кетоацидоза и умеренную гипергликемию, данные пациенты подвержены лабильному течению сахарного диабета с высокой вариабельностью гликемии и повторными тяжелыми гипогликемиями, что снижает их распознавание. Частота хронических микро- и макрососудистых осложнений при СД 1-го типа и ПСД одинакова.

Перспективным вариантом замещения утраченной инсулинпродуцирующей функции может быть применение трансплантационных технологий. Достижение эугликемического состояния позволит пациентам с панкреатопривными состояниями исключить негативное влияние гипергликемии – пускового механизма развития осложнений, и самое главное, уменьшить вероятность развития тяжелых, порой фатальных, гипогликемических состояний [5].

## АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Поджелудочная железа человека – железистый орган, включает экзокринную и эндокринную части.

Экзокринная часть поджелудочной железы представлена панкреатическими ацинусами и системой выводных протоков.

Эндокринная часть поджелудочной железы образована лежащими между ацинусами панкреатическими островками (островки Лангерганса). Островки Лангерганса содержат 20–25%  $\alpha$ -клеток, продуцирующих глюкагон, и 75–80%  $\beta$ -клеток, синтезирующих и депонирующих инсулин, D-клеток, вырабатывающих соматостатин, VIP-клеток – вазоинтестинальный пептид и PP-клеток – панкреатический полипептид. С возрастом в поджелудочной железе происходит изменение между ее экзокринной и эндокринной частями в сторону уменьшения эндокринного компонента – числа островков.

В поджелудочной железе насчитывается около 1 000 000 островков, представляющих собой компактные скопления упорядоченных в гроздь или тяжи секреторных клеток. Клетки слоями окружают капилляры островков, находясь в тесном контакте с сосудами.

## ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

### 1. Трансплантация поджелудочной железы

Патогенетически обоснованным методом лечения СД1 является трансплантация  $\beta$ -клеток в составе ор-

гана или изолированно в виде клеточной суспензии. Несмотря на множество экспериментов на животных, первая успешная трансплантация поджелудочной железы в сочетании с одновременной трансплантацией почки была проведена W.D. Kelly и R. Lillehei в Университете Миннесоты в 1966 году. До 1980 года операция считалась экспериментальной. Активный интерес к трансплантации поджелудочной железы вернулся в конце 1970-х на фоне совершенствования иммуносупрессивной терапии, а также техники операции [6].

В России симультанная трансплантация целой поджелудочной железы и почки от посмертного донора впервые была выполнена академиком В.И. Шумаковым в 1987 г. [7]. Успешная трансплантация фрагмента железы от живого родственного донора осуществлена С.В. Готье [8].

В Российской Федерации насчитывается 44 центра трансплантологии, однако только в четырех выполняется трансплантация поджелудочной железы. В 2018 году было выполнено 17 трансплантаций поджелудочной железы [9].

Важными факторами успешного функционирования трансплантата поджелудочной железы являются отбор реципиента, оценка донора и донорского органа. Первичный отбор основан на совместимости по группе крови и на отрицательном результате реакции cross-match. Важное значение для длительного функционирования трансплантата имеет количество совпадений по HLA [10].

A. Gruessner et al. по результатам 445 трансплантаций показали, что возраст донора более 45 лет, ожирение – значимые факторы развития осложнений: тромбоза магистральных сосудов, внутрибрюшной инфекции и несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [11]. Сходные данные демонстрируются отечественными авторами [9].

Абсолютными противопоказаниями к выполнению трансплантации поджелудочной железы являются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы: низкая фракция сердечного выброса, нестабильная ИБС, психические заболевания, некомплаентность, активный инфекционный процесс и злокачественные новообразования [12].

Основным критерием, определяющим вариант трансплантации (изолированно или симультанно), служит наличие диабетической нефропатии. Показанием к одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки является снижение клиренса креатинина менее 40 мл/мин, или дисфункция ранее пересаженной почки. Изолированная трансплантация поджелудочной железы показана больным сахарным диабетом I типа без тяжелой нефропатии. Обязательный критерий отбора – преобладание угрозы для жизни пациента с осложненным диабетом в виде тяжелых гипогликемий над возможными последствиями длительной иммуносупрессии.

Для больных сахарным диабетом I типа с пересаженной ранее почкой последующая трансплантация поджелудочной железы оправдана с точки зрения профилактики нефропатии трансплантата и улучшения качества жизни. Также аргументом в пользу трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки является сформированный и устоявшийся к этому времени протокол иммуносупрессии, что способствует оптимальной физиологической и психологической адаптации пациента к предстоящей операции. Необходимым условием для проведения трансплантации поджелудочной железы является стабильная функция ранее пересаженной почки (клиренс креатинина >50 мл/мин).

Технические аспекты выполнения трансплантации поджелудочной железы в различных трансплантационных центрах обладают общими принципами: обеспечение адекватного артериального кровоснабжения поджелудочной железы и сегмента двенадцатиперстной кишки, свободного венозного оттока от трансплантата и обеспечение панкреатической экзокринной секреции [13].

На фоне развития трансплантационных технологий и схем иммуносупрессии наблюдается существенное увеличение выживаемости, как трансплантатов, так и реципиентов. Выполнение симультанной трансплантации у больных сахарным диабетом статистически значимо увеличивает выживаемость реципиентов и трансплантата почки по сравнению с изолированной трансплантацией почки [14].

Выживаемость реципиентов в течение первого года после трансплантации поджелудочной железы составляет более 95%, 3-летняя выживаемость – 90%, Однолетняя выживаемость трансплантата достигает 85% при симультанной трансплантации комплекса «поджелудочная железа – почка», 79% – при изолированной трансплантации поджелудочной железы [15] и 78–83% – при трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки [16].

Таким образом, симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки является эффективным методом лечения пациентов с СД I-го типа, осложненного терминальной почечной недостаточностью.

## 2. Трансплантация островков поджелудочной железы

Существенным ограничением увеличения количества трансплантаций поджелудочной железы является неудовлетворительное ее качество от посмертных доноров. При этом отсутствуют объективные критерии оценки качества органокомплекса. По данным регистра Германии, три четверти причин отказа от трансплантации субъективны [17].

При отказе от пересадки целого органа разработаны технологии выделения островковых клеток с

целью их последующей трансплантации пациентам с инсулин-дефицитными нарушениями углеводного обмена.

В 1977 году в Миннесоте была выполнена первая успешная трансплантация островковых клеток (ТОК).

В целом ряде стран (Канада, Австралия, Великобритания, Швейцария, Норвегия и др.) пересадка островковых клеток является стандартом медицинской помощи, «не требующим дальнейшего научного обоснования» [18].

До 2000 года, по данным мирового регистра, лишь у 12,5% пациентов эугликемия после трансплантации поджелудочной железы сохранялась больше 1 недели, и только у 8,5% пациентов функция сохранялась через год.

В 2000 году вышла статья профессора Shapiro с соавторами из Эдмонтона, где были представлены данные о том, что все 7 пациентов, которым ТОК была выполнена по внедренному протоколу, сохраняли полную эугликемию на срок от 6 до 12 месяцев [19]. Основные пункты эдмонтонского протокола остаются общепринятыми и в настоящее время.

1. Тщательная селекция реципиентов. Основной группой пациентов, которым показана ТОК, являются больные с так называемым «ломким» СД 1-го типа (brittle diabetes), при котором почти невозможно надежно контролировать уровень глюкозы, а постоянные колебания от тяжелой гипергликемии к критической гипогликемии значительно ускоряют инвалидизацию пациентов и существенно сокращают их жизнь.
2. Очень большая доза взвеси островковых клеток. Стандартным правилом до введения эдмонтонского протокола было: 1 донор – 1 реципиент. Доза, рекомендуемая протоколом, составляет не менее 10 000 IEQ/кг с дополнительными введениями при снижении функции, что требует применения 2–3 трансплантатов на каждого реципиента.
3. Современные режимы иммуносупрессии. Схема бесстероидной терапии, а также индукция с применением IL-1, IL-2 ингибиторов показали отличные результаты и при ТОК.

В настоящее время клиника в Эдмонтоне продолжает оставаться ведущим научным учреждением в области ТОК при СД 1. Лучшие исходы ТОК отмечаются в центрах, максимально точно придерживающихся стандартов процедуры, установленных в Эдмонтоне [20].

Согласно упомянутому исследованию, среди 48 пациентов в протоколе через 1 год эугликемия отмечалась в 87,5%, через 2 года – в 72% случаев. Через 2 года после ТОК средний уровень HbA<sub>1c</sub> составлял 5,6%. Не отмечалось случаев смерти, вызванной процедурой ТОК. Получены данные о 50% 5-летней эффективности ТОК в ряде центров, что сближает результаты с трансплантацией цельной ПЖ. Из со-

временных достижений, значительно улучшивших результаты ТОК, следует отметить применение индукции анти-CD52-антителами (алемтузумаб) и ингибитора ФНО (этанерсепт) для подавления воспалительной реакции после ТОК.

Перспективна технология биоактивной инкапсуляции островков в пористую пептидно-фрагментированную альгинатную структуру. Поры позволяют клеткам получать кислород и питательные вещества и свободно секретировать гормоны в окружающую среду. Капсула защищает островки от воздействия иммунокомпетентных клеток, что снимает необходимость проведения иммуносупрессивной терапии и профилактирует окружающее фиброзирование. Идет активный поиск возможностей дополнения внеклеточного матрикса поджелудочной железы, стволовых клеток, нанотранспортеров кислорода внутрь капсулы для повышения эффективности и длительности ее функционирования.

#### Донорский этап (ТОК)

Количество полученных островков и их качество в значительной мере зависят от возраста, ИМТ донора и продолжительности холодовой ишемии.

Большинство центров проводит рутинное обследование доноров с повышенным индексом массы тела на нарушения толерантности к глюкозе, поскольку известно, что ожирение часто ассоциируется с СД 2-го типа.

Пролонгированное больше 6–8 часов время холодовой ишемии оказывает отрицательное влияние на дозу и качество полученного изолята островковых клеток. Предпочтительно использование UW-раствора для консервации, что не исключает и применения раствора НТК.

Согласно данным ряда исследователей, у возрастных доноров (51–56 лет) проще получить адекватную дозу клеточного изолята (83% против 37% у доноров 19–28 лет), однако секреторные возможности этих островков значительно ниже. Доноров молодой возрастной группы принято считать «идеальными», но следует принимать во внимание технически более сложную процедуру приготовления изолята за счет выраженности фиброзных структур железы.

Сразу после введения островковых клеток 70–80% их массы оказываются нежизнеспособными даже при соблюдении строгих критериев отбора доноров, аналогичных таковым при пересадке целого органа [21].

При изоляции островковых клеток в Эдмонтоне были применены последние технологические достижения того времени:

- расщепление поджелудочной железы с помощью ферментов-коллагеназ последнего поколения (либеразы);
- выделение клеток автоматическим методом, предложенным в 1988 г. профессором Рикорди; данный

метод позволяет минимизировать травматизацию клеток и значительно повысить их концентрацию на выходе и степень чистоты изолята;

- применение компьютеризированного клеточно-сепаратора, позволяющего избавить изолят от фрагментов стромы, экзокринных клеток и т. д.

На сегодняшний день жесткие требования к подготовке материала для ТОК в ряде стран приводят к созданию единых лабораторий, обслуживающих несколько центров, для поддержания высоких стандартов GMP и экономии ресурсов.

#### *Техника выделения островков*

Процесс изоляции и сохранения островков начинается уже в ходе эксплантации (минимальная травматизация, быстрое системное и местное охлаждение поджелудочной железы).

Целью этапа обработки ПЖ является освобождение островков от окружающего экстрацеллюлярного матрикса. Это достигается комбинацией механического и ферментативного «переваривания» железы. Вначале убирается внешний жир, при этом особое внимание обращают на сохранение целостности капсулы органа. Следом канюлируется панкреатический проток и вводится раствор коллагеназы, что позволяет в течение 10 минут вызвать вздутие железы и отделить островки от окружающей экзокринной ткани. Участки ПЖ, не подвергнувшиеся перерастяжению, не подходят для дальнейшей обработки. Затем ПЖ разрезается на несколько частей и помещается в камеру Рикорди. В этой закрытой системе поддерживается постоянная рециркуляция теплого раствора, содержащего коллагеназу, а с помощью пустотелых металлических шариков происходит механическая фрагментация ткани железы и процеживание ее через экран с порами в 500 мкм. Если процесс переваривания не прекращается после того, как большинство островков освобождены, происходит их быстрое повреждение коллагеназой. В настоящее время чаще всего используют смесь Liberase NH производства Roche. Недостатком этой смеси является использование клостридиальных коллагеназ, и хотя риски передачи возбудителя ничтожны, такие опасения существуют. Альтернативные смеси, в том числе имеющие возможность регулировки коллагеназной активности, проходят апробации.

После окончания диссоциации островков необходимо их очищение. Известно, что введение в воротную вены большого количества изолята приводит к серьезным осложнениям, вплоть до летальных (тромбоз, эмболия). Очищение островков основано на разности плотности островковых и экзокринных клеток. При помещении в среду с известной плотностью и центрифугировании островковые клетки, как менее плотные, занимают верхний слой среды. Только полностью автоматизированная система сепарации центрифужного типа позволяет получить

фракцию островковых комплексов высокой степени очистки ( $\geq 70\%$ ) [22].

Очищенные островки с помощью автоматических счетчиков подсчитываются в островковых эквивалентах, где 1 эквивалент равен островку диаметром 150 мкм. Для оценки жизнеспособности островков проводится микроскопия. Функциональность оценивается с помощью проб на инсулин, а также введением мышам с СД. Оценка на мышинной модели обладает самой высокой корреляцией с клиническим эффектом ТОК, но занимает много времени и в настоящее время почти не применяется. Стерильность устанавливают с помощью тестов на наличие аэробных и анаэробных бактериальных культур, а также на микоплазму и эндотоксин [23]. Согласно классическому эдмонтонскому протоколу, введение изолята выполнялось немедленно после приготовления. Однако хранение культуры клеток в течение определенного времени позволяет оптимизировать логистику (подготовка реципиента, индукция иммуносупрессии, транспортировка изолята) и снизить иммуногенность среды.

В случае неполного ответа проводятся дополнительные инфузии, что требует дополнительных доз на каждого реципиента [24].

#### *Техника введения*

Изучено несколько локаций введения островков: под капсулу почки, в большой сальник, переднюю камеру глаза. Однако на сегодняшний день стандартным методом в клинической практике является внутрипортальное введение островковых клеток, преимуществами которого являются его малоинвазивность и безопасность. Кровотечения и порталный тромбоз, самые грозные осложнения этой операции, встречаются с частотой менее 10% и очень редко являются фатальными.

#### *Реакция островков на имплантацию*

С помощью позитронно-эмиссионной томографии установлено, что сразу после внутрипортального введения 50–70% островков теряет жизнеспособность. Поэтому необходимо использование взвеси от 2–3 доноров [25, 26].

Основное повреждение островков после введения происходит за счет патологических процессов, развивающихся в организме реципиента. Наиболее изученным последствием внутрипортального введения островков является мгновенная кровь-опосредованная воспалительная реакция (The instant blood-mediated inflammatory reaction, IBMIR), представляющая собой иммунный ответ, развивающийся сразу после пересадки и реализующийся образованием тромбов и инфильтрацией тучными клетками и макрофагами [27, 28]. Микротромбы, состоящие из тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов, появляются уже через

5 минут после инфузии островков [29, 30]. Реакция инициируется коагуляционным каскадом, пик которого приходится на 6–12 часов после инфузии островков [31].

Также происходит активация комплемента. Внутри и на поверхности островков определяются C1q, C4, C3, pad C9, IgG, IgM, что приводит к образованию анафилоксинов C3a и C5a. Набор цитокинов стимулирует миграцию и активизацию воспалительных клеток. Активированный тромбин вызывает секрецию эндотелиальными клетками факторов адгезии, таких как P селектин, в результате происходит агрегация тромбоцитов. Эндотелиальные клетки секретируют провоспалительные интерлейкины IL-6 и IL-8, которые помогают миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг. Моноциты и макрофаги помогают поддерживать воспалительный ответ.

Островковые клетки, перенесшие стресс, вызванный гипоксией и травмой при изоляции, провоцируют воспаление секрецией TF и экспрессией провоспалительных факторов: HMGB, IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-1b, IFN $\gamma$ -induced protein, MCP, фактора некроза опухолей (TNF), ядерного фактора каппа-B (NF- $\kappa$ B), оксид азота и других [32, 33].

Поиск путей снижения воспалительной реакции показал положительный эффект применения гепарина и низкомолекулярного декстран сульфата. Исследуется применение других препаратов: никотинамида, ингибиторов тромбина, ингибиторов комплемента sCR1, ингибиторов C5a. Изучаются альтернативные пути защиты островков путем ПЭГиляции и покрытия тучными клетками. В клинической практике рутинно и повсеместно в настоящее время используется только гепарин [34–36].

Ишемическо-реперфузионное повреждение (ИРП) островков сложно охарактеризовать из-за отсутствия возможности проведения биопсии. Степень его может быть косвенно выявлена и оценена по транзитному повышению уровня АСТ и АЛТ, которое наблюдается у половины реципиентов и достигает пика к концу первой недели после ТОК. Системное влияние ИРП после ТОК выражено слабо, однако локально оно достоверно способствует ранней потере жизнеспособности островков [37, 38]. Нативные островковые клетки очень хорошо оксигенируются, потребляя 5–15% кислорода, протекающего через поджелудочную железу, с напряжением кислорода около 40 мм рт. ст. В условиях культуры большие островковые комплексы страдают от гипоксии, которая вызывает центральные некрозы и апоптоз. В течение первых дней после внутрипортальной инфузии островки оксигенируются только с помощью диффузии в портальной системе с низким напряжением кислорода, что усугубляется коагуляционным каскадом при IBMIR. Необходимо 7–14 дней, чтобы разработалась автономная функциональная система кровоснабжения за счет новообразованных капил-

ляров. Даже через 3 месяца напряжение кислорода не превышает 5 мм рт. ст. Причем гипоксия не зависит только от внутрипортального расположения островков, исследования по внедрению островковых клеток в более кровоснабжаемые зоны показали те же результаты [39, 40].

Имеются данные о положительном влиянии циклов блокирования и восстановления портального кровотока (ишемическое прекондиционирование), которое оказывает защитное воздействие и на печень, и на островки.

#### *Иммуносупрессия при ТОК*

Стандартные схемы иммуносупрессии, применявшиеся в конце 90-х, начале 2000-х годов, включали ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус) и стероиды (преднизолон) в достаточной дозировке. Эти препараты позволяют провести эффективную профилактику отторжения, но обладают целым рядом побочных эффектов, в том числе токсичностью по отношению к островковым клеткам. Коллективом Шапиро была успешно применена схема бесстероидной иммуносупрессии со снижением дозы такролимуса благодаря применению индукции даклизумабом (антитела к рецепторам интерлейкина) и добавлению к протоколу лечения препарата сиролимус (ингибитора пролиферации).

#### *Оценка эффективности ТОК*

В настоящее время, по мере накопления опыта, намечалась смена парадигмы в оценке эффективности ТОК. Ранее целью ТОК являлись достижение и максимальная продолжительность инсулинонезависимости. В настоящее время ТОК рассматривается как лечение недостаточной функции  $\beta$ -клеток, независимо от этиологии, если у пациента наблюдается лабильное течение СД с проблемными гипогликемиями или гипергликемиями, несмотря на соблюдение оптимизированной медицинской помощи. Использование инсулина после трансплантации поджелудочной железы или островковых клеток не свидетельствует о потере функции трансплантата. Для поддержания гликемического уровня пациентам могут потребоваться низкие дозы экзогенного инсулина, нормализующие уровень глюкозы крови, который возможно достичь, когда часть потребности в инсулине обеспечивается эндогенно из функционирующего трансплантата.

Оптимальная функция трансплантата  $\beta$ -клеток определяется наличием почти нормального гликемического профиля, оцениваемого по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) 6,5% или менее, отсутствием тяжелой гипогликемии, отсутствием потребности в экзогенном инсулине и увеличением по сравнению с предтрансплантационным уровнем С-пептида.

Хорошая функция трансплантата β-клеток заключается в снижении суточной потребности в инсулине на 50% (должна составлять <0,5 ЕД на кг массы тела в сутки) при условии адекватного контроля гликемии (HbA1c <7%) и увеличении по сравнению с предтрансплантационными показателями уровня С-пептида (должно быть не менее 0,5 нг/мл).

Пограничная функция трансплантата β-клеток определяется неспособностью достичь целевого уровня HbA1c менее 7,0%, возникновением любой тяжелой гипогликемии или менее чем на 50% снижением потребности в инсулине, несмотря на увеличение по сравнению с предтрансплантационным уровнем С-пептида.

Если до трансплантации было документально подтверждено снижение осведомленности о гипогликемии, наличие частых тяжелых гипогликемий или выраженной лабильности гликемии, которые после трансплантации улучшились, тогда целесообразно считать, что трансплантат β-клеток оказывает клиническое воздействие. Клинически преимущества поддержания и контроля функции трансплантата β-клеток могут перевешивать риски иммуносупрессии.

При отсутствии доказательств клинического улучшения, даже при повышении количественного уровня С-пептида после операции, пограничный и недостаточный β-клеточный трансплантат считаются клинически не успешными.

В настоящее время в мире накоплен опыт более 60 000 трансплантаций ПЖ и 4000 ТОК. Сравнительные характеристики процедур представлены в таблице.

Таблица

**Сравнительные характеристики трансплантации поджелудочной железы и островков Лангерганса**

**Comparative characteristics of pancreas and Plets transplantation**

Обобщенный опыт	Трансплантация поджелудочной железы	Трансплантация островковых клеток
	Более 60 000	Более 4000
Инсулинонезависимость		
1 год	90%	60–80%
5 лет	70%	25–50%
Функция (С-пептид 5 лет)	70%	70%
Лучшие варианты сочетания	SPK > PAK > PTA	SIK, IAK, ITA equivalent
Характер операции	Обширная лапаротомия	Интервенционная радиология
Осложнения	Тяжелые	Редко
Летальность	4–6%	Отсутствуют

Таким образом, технология ТОК при тщательном соблюдении протокола обладает хорошей эффективностью для коррекции инсулинозависимых нарушений углеводного обмена, профилактики тяжелых гипогликемий и практически не уступает по эффективности трансплантации целого органа при большей безопасности и доступности.

*Панкреатогенный сахарный диабет*

После критического уменьшения массы паренхимы поджелудочной железы развивается панкреатогенный сахарный диабет (ПСД), имеющий отличия от СД1. Причинами потери критической массы островков могут быть тотальная панкреатэктомия, панкреонекроз, хронические фиброзирующие заболевания, атрофия железы вследствие хронического воспаления, опухоли.

Особенности ПСД определяются отсутствием функции не только β-клеток, но и остальных эндокринных клеток поджелудочной железы. В результате дефицита панкреатического полипептида наблюдается печеночная инсулинорезистентность и повышение продукции глюкозы печенью. Однако в условиях эндогенной гиперинсулинемии повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствует снижению уровня глюкозы крови. Отсутствие секреции глюкагона и нарушение секреции кишечных инкретинов также снижают ее уровень, повышая риск развития гипогликемических состояний [41]. Гипогликемические состояния наблюдаются у 79% пациентов, а тяжелые гипогликемии с потерей сознания – у 41% [42].

Несмотря на редкое развитие кетоацидоза и умеренную гипергликемию, пациенты с ПСД подвержены лабильному течению с высокой вариабельностью гликемии и повторными тяжелыми гипогликемиями. Частота хронических микро- и макрососудистых осложнений одинакова при СД 1-го типа и ПСД.

Один из сдерживающих факторов при планировании панкреатэктомии – это сомнения в комплаентности пациента и приверженности его к последующему пожизненному лечению ПСД.

*Ауто трансплантация островков после тотальной панкреатэктомии*

В настоящее время процедура ТОК в силу своей безопасности может рассматриваться как инструмент коррекции нарушений углеводного обмена при планировании операций, связанных с тотальным удалением поджелудочной железы (панкреатэктомией).

Панкреатэктомия показана пациентам в связи с необратимыми распространенными заболеваниями поджелудочной железы. Опубликованы данные о применении ауто-ТОК после удаления поджелудочной железы по поводу доброкачественных опухолей, травмы, артериовенозных мальформаций. Возмож-



ность ауто-ТОК при протоковой аденокарциноме и протоковых папиллярных муцинозных опухолях в настоящее время является спорной и требует дальнейшего изучения [43].

#### Аутотрансплантация клеток островкового аппарата при хроническом болевом панкреатите

Технология лечения хронического болевого панкреатита путем тотальной панкреатэктомии с последующей ауто-ТОК активно развивается. При аутотрансплантации отсутствует необходимость применения протокола иммуносупрессии, что снимает негативные последствия иммуносупрессивной терапии после ТОК.

Выполненная впервые в 1977 году Sutherland et al. (Университет Миннесоты, США) панкреатэктомия с аутотрансплантацией островковых клеток позволила пациенту избавиться от болей и находиться в состоянии эугликемии в течение 6 лет, после чего он умер от причин, не связанных с основным заболеванием. Такой результат вызвал большой интерес в мире, и к настоящему времени совокупный опыт составляет более тысячи операций [44]. Основной контингент пациентов для процедуры TRIAT – лица с хроническим болевым панкреатитом, нуждающиеся в постоянном обезболивании.

Распространенность хронического панкреатита (ХП) достаточно велика. Ежегодно в США, в зависимости от региона, выявляется 4–12 новых случаев на 100 000 населения. В европейских странах частота хронического панкреатита колеблется от 4 до 40 случаев на 100 000 населения [45–47]. В России заболеваемость хроническим панкреатитом составляет до 30 новых случаев на 100 000 человек [48].

Идиопатический панкреатит является вторым по частоте и обусловлен в основном генетическими причинами – ассоциирован с мутациями в генах PRSS1, CFTR, SPINK1 и CTRC [49, 50].

Наиболее выраженное клиническое проявление ХП – постоянная или перемежающаяся боль в верхних отделах живота, которая наблюдается у 85–90% пациентов и приводит к значительному снижению качества жизни, вплоть до постоянного назначения наркотических препаратов [43, 51, 52].

При консервативном ведении пациентов с ХП препаратами выбора являются анальгетики, преимущественно опиоидного ряда. Они хорошо подавляют боль, но вызывают зависимость, а при длительном приеме приводят к развитию множества тяжелых побочных эффектов. В США, где терапия опиоидами наиболее широко распространена, ежегодно регистрируется 26 000 случаев смерти от последствий употребления опиоидов, назначенных врачами [53].

Тотальная панкреатэктомия с аутотрансплантацией островков поджелудочной железы наиболее эффективна у больных с нерасширенным протоком

поджелудочной железы и у пациентов с наследственным панкреатитом [54].

Большинство исследователей солидарны в том, что при наличии показаний операция должна быть выполнена как можно раньше. Предшествующие дренирующие операции на поджелудочной железе и длительное течение панкреатита значительно влияют на получаемую дозу и качество островковых клеток [55].

В основе указанного метода лечения заложено тотальное удаление поджелудочной железы как источника стойкого болевого синдрома с последующей аутотрансплантацией островков, чаще всего в воротную вену [56]. Количество подобных оперативных вмешательств в последнее время имеет стойкую тенденцию к увеличению [57–59]. Абсолютное большинство центров демонстрируют нулевую летальность после операции, при общем анализе она не превышает 1% [60, 61]. Результаты подобных вмешательств оцениваются на основании изменения качества жизни: исчезновения болевого синдрома и снижения потребности в опиоидах, профилактике гипогликемий. Достижение инсулинонезависимости не является самоцелью [62].

Число пациентов, избавившихся от наркотической зависимости после панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков, варьирует от 35 до 100% (в среднем выше 60%) в период наблюдения 12–24 месяца. Остальные пациенты отмечали значительное снижение дозы опиоидов и переход с ежедневного приема обезболивающих на эпизодическое. Результаты проведенного анализа шкалы боли показали изменение значения с 60–100 (из 100) баллов до 8–20 в течение 1 года. Этот эффект может сохраняться длительное время. Примерно 73% пациентов сохраняют независимость от анальгетиков более 5 лет [60].

Несмотря на то что независимость от инсулина не бывает длительно устойчивой, у 15–41% пациентов эугликемия продолжается в течение 6–12 месяцев.

В настоящее время считается, что операция показана пациентам, которые удовлетворяют следующим пяти критериям [61, 62].

1. Хронический панкреатит с болевым синдромом продолжительностью более 6 месяцев при наличии одного из следующих признаков:
  - наличие кальцинатов поджелудочной железы при КТ;
  - не менее двух из перечисленных далее признаков: 4 и более критерия из 9 по данным эндоскопической ультрасонографии; изменения протокового аппарата и паренхимы поджелудочной железы при МРХПГ; изменения в эндоскопическом тесте функции поджелудочной железы (пиковое значение  $\text{Hco}_2 \leq 80 \text{ mM}$ );
  - диагноз хронического панкреатита, подтвержденный патогистологическим исследованием;



- соответствующий анамнез и документально подтвержденный наследственный панкреатит (мутация гена PRSS1)
- или
- наличие рецидивирующих приступов острого панкреатита в анамнезе (более одного эпизода приступа характерных болей в сочетании с изменениями при инструментальных исследованиях и/или трехкратным и более повышением сывороточной амилазы или липазы).
2. Один из следующих признаков:
    - ежедневная потребность в наркотических анальгетиках;
    - снижение качества жизни, связанное с болевым синдромом (невозможность посещать учебное заведение, неоднократные госпитализации, невозможность совершать деятельность, соответствующую возрасту).
  3. Подтвержденный в настоящее время или не вылеченный панкреатит без явной причины.
  4. Отсутствие эффекта от медикаментозной терапии и эндоскопических методик лечения.
  5. Адекватное функционирование островков (отсутствие диабета или положительный С-пептид).

Пациентам с СД на фоне отрицательного С-пептида, удовлетворяющим критериям 1–4, показано выполнение тотальной панкреатэктомии без ауто-трансплантации.

Относительными противопоказаниями считаются [57]:

- существующий СД 1-го типа или ПСД;
- стеатогепатит;
- тромбоз воротной вены;
- портальная гипертензия;
- наличие продольной панкреатикоеюностомии в анамнезе;
- висцеральная гиперальгезия;
- психологическая дезадаптация.

При оценке кандидата для процедуры панкреатэктомии с ауто-трансплантацией островков необходимо учитывать, что возрастные изменения, прием алкоголя, курение, диабет и ожирение могут вызывать жировое перерождение и фиброз поджелудочной железы в сочетании с болевым синдромом под маской хронического панкреатита [63]. При этом длительный прием наркотических анальгетиков может привести к функциональным изменениям кишечника и ЦНС, которые трудно поддаются диагностике и лечению, но могут оказать влияние на результаты оперативного вмешательства [64, 65]. Доказано, что отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с наследственным хроническим панкреатитом достоверно лучше, чем у больных, злоупотреблявших алкоголем [74, 75].

Важным фактором предоперационного обследования является оценка эндокринной функции подже-

лудочной железы даже при отсутствии подтвержденного диабета. Тест на толерантность к глюкозе легко воспроизводим, но его результаты не коррелируют с объемом непораженного островкового аппарата [68]. Более эффективным для косвенной оценки объема функционирующего островкового аппарата является метод оценки секреции инсулина и С-пептида, индуцированного аргинином [69].

Лечение пациента с хроническим панкреатитом является очень дорогостоящим [70]. При этом проведенные на территории Великобритании исследования показали экономическую эффективность тотальной панкреатэктомии с трансплантацией островкового аппарата в сравнении с традиционными методами лечения хронического панкреатита [71].

Мультицентровый клинический протокол трансплантации островков «07», принятый в настоящее время, включает в себя следующие компоненты, необходимые в послеоперационном периоде после ауто-трансплантации [72]:

- тимоглобулин;
- ингибитор TNF-альфа (этанерцепт);
- гепаринизация;
- инсулинотерапия в течение 8 недель периоперационного периода;
- такролимус и сиролимус как в эдмонтонском протоколе [73–75].

Результатом проведения панкреатэктомии с ауто-трансплантацией островков является улучшение качества жизни пациентов. Большинство пациентов избавляется от выраженного болевого синдрома. По данным разных авторов, до 79% пациентов после операции не нуждаются в применении наркотических анальгетиков [62, 76]. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде в значительном числе случаев пациентам не требуется инсулинотерапия [77, 78].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа и панкреатогенный сахарный диабет являются огромной социальной проблемой во всем мире. Единственно доступный массовый способ контроля гликемии – это введение экзогенного инсулина. Совершенствование инсулинотерапии, создание новых удобных во введении и генетически «близких» инсулинов, помповая терапия остаются лишь симптоматическим лечением, не лишенным определенных недостатков, таких как развитие инвалидизирующих осложнений и фатальных гипогликемий.

Трансплантационные технологии для лечения тяжелых инсулинозависимых нарушений углеводного обмена перспективны в связи с высокой эффективностью и безопасностью. Преимуществом использования трансплантационных технологий является наличие тонкой биологической обратной связи

уровня глюкозы сыворотки и выработки инсулина  $\beta$ -клетками.

Общий дефицит донорских органов и недостаточное качество получаемых поджелудочных желез для трансплантации диктуют необходимость развития технологии ТОК. Анализ трансплантации целого органа и взвеси островков показывает сходную эффективность при большей безопасности процедуры ТОК. Первые достижения в области биоактивной инкапсуляции островков дают процедуре значительные преимущества, связанные с отсутствием иммуносупрессивной терапии. Инкапсуляция также позволяет добиться длительной функциональной активности островков.

В Российской Федерации необходимы действия для юридической легитимизации процедуры ТОК (введение островков Лангерганса в перечень органов и тканей для трансплантации).

Технологии алло- и ауто трансплантации клеточных культур островков поджелудочной железы схожи и являются производными одного протокола. Целесообразно создание специализированных и сертифицированных лабораторий для выделения и хранения островков. Технические особенности выполнения панкреатэктомии не представляют трудностей для врачей специализированного панкреатологического центра. Внедрение протокола панкреатэктомии с ауто трансплантацией островков позволит улучшить результаты лечения большому контингенту больных с хроническим панкреатитом.

*Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ (государственное задание по теме «Создание технологии инкапсуляции островков поджелудочной железы для компенсации абсолютных инсулин-дефицитных состояний»).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Дедов ИИ. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 10: 4–13. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 10: 4–13.
2. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G et al. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 103: 161–175.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: kliniko-statisticheskiy analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. *Sakharnyy diabet*. 2017; 20 (1): 13–41.
4. Дедов ИИ, Омеляновский ВВ, Шестакова МВ и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (1): 30–43. Dedov II, Omel'yanovskiy VV, Shestakova MV i dr. Sakharnyy diabet kak ekonomicheskaya problema v Rossiyskoy Federatsii. *Sakharnyy diabet*. 2016; 19 (1): 30–43.
5. Aghazadeh Y, Nostro MC. Cell Therapy for Type 1 Diabetes: Current and Future Strategies. *Curr Diab Rep*. 2017; 17: 37.
6. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States: a registry report. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47 (2): 417–441.
7. Шумаков ВИ, Игнатенко СН, Петров ГН и др. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом. *Хирургия*. 1991; 7: 3–8. Shumakov VI, Ignatenko SN, Petrov GN i dr. Transplantatsiya pochki i podzheludochnoy zhelezy bol'nym insulinozavisimym sakharnym diabedom. *Khirurgiya*. 1991; 7: 3–8.
8. Готье СВ. Трансплантация дистального фрагмента поджелудочной железы от родственного донора. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2005; 3: 30–31. Gautier SV. Transplantatsiya distal'nogo fragmenta podzheludochnoy zhelezy ot rodstvennogo donora. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2005; 3: 30–31.
9. Готье СВ, Азуманов СВ. Трансплантация поджелудочной железы в лечении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: технические аспекты ее выполнения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (3): 70–80. Gautier SV, Azumanov SV. Transplantatsiya podzheludochnoy zhelezy v lechenii patsientov s sakharnym diabedom 1-go tipa: tekhnicheskie aspekty ee vypolneniya. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 19 (3): 70–80.
10. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK et al. OPTN/SRTR 2016 Annual data report: Pancreas. *Am J Transplant*. 2018; 18 (Suppl. 1): 114–171.
11. Gruessner AC, Laftavi MR, Pankewycz O et al. Simultaneous pancreas and kidney transplantation – is it a treatment option for patients with type 2 diabetes mellitus? An analysis of the international pancreas transplant registry. *Curr Diab Rep*. 2017; 17 (6): 44.
12. Dean PG, Kukla A, Stegall MD et al. Pancreas transplantation. *BMJ*. 2017; 357: 1321.
13. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States: a registry report. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47 (2): 417–441.
14. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G et al. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med*. 2017; 108 (5): 405–418.

15. Dholakia S, Mittal S, Quiroga I et al. Pancreas transplantation: past, present, future. *Am J Med.* 2016; 129 (7): 667–673.
16. Niederhaus SV. Pancreas transplant alone. *Curr Opin Organ Transpl.* 2015; 20 (1): 115–120.
17. Drewitz P, Loss M, Loss J, Apfelbacher CJ. Predictors of non-transplantation of adult donor organs – an observational study using routine data from Eurotransplant. *BMC Health Services Research.* 2014; 14: 584.
18. Antonioli B, Galuzzi M. Islet transplantation 30 years after the first transplants. *Semin Pediatr Surg.* 2014; 23 (2): 83–90.
19. Shapiro AJ, Lakey JT et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000; 343 (4): 230–238.
20. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2016; 39: 1230–1240.
21. Gill RG, Bishop NH. Clinical islet transplantation: where immunity and metabolism intersect? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19 (4): 249–254.
22. Яковец НМ, Назарова ЕА, Кривенко СИ и др. Первый опыт выделения островковых комплексов поджелудочной железы человека для аллогенной трансплантации при сахарном диабете 1-го типа. *Медицинский журнал.* 2013; 4: 119–122. Yakovets NM, Nazarova EA, Krivenko SI i dr. Pervyy opyt vydeleniya ostrovkovykh kompleksov podzheludochnoy zhelezy cheloveka dlya allogennoy transplantatsii pri sakharnom diabete 1-go tipa. *Meditsinskiy zhurnal.* 2013; 4: 119–122.
23. Rheinheimer J, Bauer AC, Silveiro SP et al. Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59 (2): 161–70.
24. Gamble A, Pepper AR, Bruni A, Shapiro AM. The journey of islet cell transplantation and future development. *Islets.* 2018; 10 (2): 80–94.
25. Liu Y, Song B, Ran X et al. Molecular imaging of pancreatic islet transplantation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014; 122 (2): 79–86.
26. Eriksson O, Selvaraju R, Eich T et al. Positron emission tomography to assess the outcome of intraportal islet transplantation. *Diabetes.* 2016; 65 (9): 2482–2489.
27. Delaune V, Berney T, Lacotte S, Toso C. Intraportal islet transplantation: the impact of the liver microenvironment. *Transpl Int.* 2017; 30 (3): 227–238.
28. Citro A, Cantarelli E, Pellegrini S et al. Anti-Inflammatory Strategies in Intrahepatic Islet Transplantation. *Transplantation.* 2018; 2 (240): 102.
29. Ramnath RD, Maillard E, Jones K et al. In vitro assessment of human islet vulnerability to instant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR) and its use to demonstrate a beneficial effect of tissue culture. *Cell Transplant.* 2015; 24 (12): 2505–2512.
30. Citro A, Cantarelli E, Piemonti L. Anti-inflammatory strategies to enhance islet engraftment and survival. *Curr Diab Rep.* 2013; 13 (5): 733–744.
31. Naziruddin B, Iwahashi S, Kanak MA et al. Evidence for instant blood-mediated inflammatory reaction in clinical autologous islet transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 428–437.
32. Wang S, Zhao Z, Cong Z, Suo G. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor is activated in an instant blood-mediated inflammatory reaction after intraportal islet transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12 (1): 62–66.
33. Abecassis A, Schuster R, Shahaf G et al.  $\alpha$ 1-antitrypsin increases interleukin-1 receptor antagonist production during pancreatic islet graft transplantation. *Cell Mol Immunol.* 2014; 11: 377–386.
34. Markmann JF. Isolated pancreatic islet transplantation: a coming of age. *Am J Transplant.* 2016; 16 (2): 381–382.
35. Xiao X, Fischbach S, Song Z et al. Transient suppression of TGF $\beta$  receptor signaling facilitates human islet transplantation. *Endocrinology.* 2016; 157 (4): 1348–1356.
36. Itoh T, Nitta T, Nishinakamura H, Kojima D et al. HMGB1-Mediated Early Loss of Transplanted Islets Is Prevented by Anti-IL-6R Antibody in Mice. *Pancreas.* 2015; 44: 166–171.
37. Monti P, Vignali D, Piemonti L. Monitoring inflammation, humoral and cell-mediated immunity in pancreas and islet transplants. *Curr Diabetes Rev.* 2015; 11 (3): 135–143.
38. Balamurugan AN, Naziruddin, B, Lockridge, A et al. Islet product characteristics and factors related to successful human islet transplantation from the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) 1999–2010. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2595–2606.
39. Cantarelli E, Citro A, Pellegrini S et al. Transplant Site Influences the Immune Response After Islet Transplantation: Bone Marrow Versus Liver. *Transplantation.* 2017; 101: 1046–1055.
40. Phelps EA, Headen DM, Taylor WR et al. Vasculogenic bio-synthetic hydrogel for enhancement of pancreatic islet engraftment and function in type 1 diabetes. *Biomaterials.* 2013; 34 (19): 4602–4611.
41. Scavini M, Dudnani E, Pasquale V et al. Diabetes after pancreatic surgery: novel issues. *Curr Diab Rep.* 15 (4) 2015.
42. Parsaik A, Murad M, Sathananthan F et al. Metabolic and target organ outcomes after total pancreatectomy: Mayo Clinic experience and meta-analysis of the literature. *Clin Endocrinol.* 2010 Dec; 73 (6): 723–731.
43. Renaud F, Chetboun M, Thevenet J. Safety of Islet Autotransplantation After Pancreatectomy for Adenocarcinoma. *Transplantation.* 2019 Jan; 103 (1): 177–181.
44. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Modern treatment of patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41 (1): 63–76.
45. Chinnakotla S, Beilman GJ, Dunn TB et al. Factors predicting outcomes after a total pancreatectomy and islet autotransplantation. Lessons learned from over 500 cases. *Ann Surg.* 2015; 262 (4): 610–622.
46. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas Fest. *Pancreatology.* 2014; 14 (1): 27–35.
47. Yadav D, Timmons L, Benson JT et al. Incidence, prevalence and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 2192–2199.

48. Загайнов ВЕ, Евтихов РМ и др. Хронический осложненный панкреатит. 2012. *Zagaynov VE, Evtikhov RM i dr. Khronicheskiy oslozhnenny pankreatit*. 2012.
49. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J et al. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Disease-a-month*. 2014; 60: 530–550.
50. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011; 377 (9772): 1184–1197.
51. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, Barmada MM, Elta GH et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilization in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2011; 60: 77–84.
52. Blair R, Burkhart K, Hirose M et al. Laparoscopic total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Vis Surg*. 2016; 2: 121–127.
53. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. *Scottish Medical Journal*. 2014; 59 (1): 71–79.
54. Bellin MD, Gelrud A, Arreaza-Rubin G et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Ann Surg*. 2015; 261 (1): 21–29.
55. Takita M, Lara LF, Naziruddin B et al. Effect of the duration of chronic pancreatitis on pancreas islet yield and metabolic outcome following islet autotransplantation. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19: 1236–1246.
56. Bellin MD, Balamurugan AN, Pruett TL et al. No islets left behind: islet autotransplantation for surgery-induced diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012; 12: 580–586.
57. Witkowski P, Savari O, Matthews JB. Islet autotransplantation and total pancreatectomy. *Adv Surg*. 2014; 48: 223–233.
58. Savari O, Golab K, Wang LJ et al. Preservation of beta cell function after pancreatic islet autotransplantation: University of Chicago experience. *Am Surg*. 2015; 81: 421–427.
59. Ali NS, Walsh RM. Total pancreatectomy with islet cell autotransplantation: update and outcomes from major centers. Current Treat Options. *Gastroenterology*. 2014; 12: 350–358.
60. Fan CJ, Hirose K, Walsh CM et al. Laparoscopic total pancreatectomy with islet autotransplantation and intraoperative islet separation as a treatment for patients with chronic pancreatitis. *JAMA Surg*. 2017; 152: 550–556.
61. Zureikat AH, Nguyen T, Boone BA et al. Robotic total pancreatectomy with or without autologous islet cell transplantation: replication of an open technique through a minimal access approach. *Surg Endosc*. 2015; 29: 176–183.
62. Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2012; 214: 409–424.
63. Sato T, Ito K, Tamada T et al. Age-related changes in normal adult pancreas: MR imaging evaluation. *Eur J Radiol*. 2012; 81: 2093–2098.
64. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 140–151.
65. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152: 2–15.
66. Chinnakotla S, Radosevich DM, Dunn TB et al. Long-term outcomes of total pancreatectomy and islet autotransplantation for hereditary/genetic pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2014; 218: 530–543.
67. Dunderdale J, McAuliffe JC, McNeal SF et al. Should pancreatectomy with islet cell autotransplantation in patients with chronic alcoholic pancreatitis be abandoned? *J Am Coll Surg*. 2013; 216: 591–596.
68. Lundberg R, Beilman GJ, Dunn TB et al. Metabolic assessment prior to total pancreatectomy and islet autotransplant: utility, limitations and potential. *Am J Transplant*. 2013; 13: 2664–2671.
69. Robertson RP, Bogachus LD, Oseid E et al. Assessment of beta-cell mass and alpha- and beta-cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients. *Diabetes*. 2015; 64 (2): 565–572.
70. Hall TC, Garcea G, Webb MA et al. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2014; 20: 203–207.
71. Garcea G, Pollard CA, Illouz S, Webb M, Metcalfe MS, Dennison AR. Patient satisfaction and cost-effectiveness following total pancreatectomy with islet cell transplantation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2013; 42: 322–328.
72. Rickels MR, Liu C, Shlansky-Goldberg RD et al. Improvement in beta-cell secretory capacity after human islet transplantation according to the CIT07 protocol. *Diabetes*. 2013; 62: 2890–2897.
73. Johannesson B et al. Toward beta cell replacement for diabetes. *The EMBO Journal*. 2015; 34 (7): 841–855.
74. Meier RPH, Andrey DO, Sun P et al. Pancreas preservation fluid microbial contamination is associated with poor islet isolation outcomes – a multi-centre cohort study. *Transpl Int*. 2018.
75. Desai CS, Khalid KM, Ma X et al. Effect of liver histopathology on islet cell engraftment in the model mimicking autologous islet cell transplantation. *Islets*. 2017; 9 (6): 140–149.
76. Wilson GC, Sutton JM, Salehi M et al. Surgical outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in pediatric patients. *Surgery*. 2013; 154: 777–783.
77. Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ et al. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005; 201: 680–687.
78. Solomina J, Golebiewska J, Kijeka MR et al. Pain control, glucose control, and quality of life in patients with chronic pancreatitis after total pancreatectomy with islet autotransplantation: a preliminary report. *Transplantation Proceedings*. 2017; 49: 2333–2339.

*Статья поступила в редакцию 16.01.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 16.01.2020*