

На правах рукописи



ПОНОМАРЕВ

Павел Александрович

**РОЛЬ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА
В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Моисеенко Владислав Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Ханевич Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной хирургии.

Кабанов Максим Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, начальник госпиталя.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» октябрь 2026 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.055.01 при ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте центра:
<https://rrcrst.ru/dissertaczionnyij-sovet/dissertaczionnyie-issledovaniya/>

Автореферат разослан « » 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Козлов Алексей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Раннее выявление рака поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой важную медико-социальную проблему в современной онкологии. Неутешительная статистика и ежегодная тенденция роста заболеваемости и смертности от РПЖ делает эту нозологию одной из ведущих причин смерти от рака среди обоих полов во всем мире (Кабанов М.Ю. и соавт., 2023; Bray F. et al., 2024). В 2022 году РПЖ занял 6 место по смертности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) (Bray F. et al., 2024). Несмотря на то, что РПЖ в структуре мировой онкологической заболеваемости составляет не более 3% – он занимает лидирующие позиции в структуре смертности: 4-е место у мужчин и 3-е у женщин (Siegel R.L. et al., 2024). В Российской Федерации смертность от РПЖ за 2023 год составила 7,2% среди всех ЗНО, прирост к 2023 году за 10 лет составил 25,5% (Каприн А.Д. и соавт., 2024). Выживаемость при РПЖ зависит от стадии заболевания на момент начала лечения и, по оценкам разных авторов, составляет не более 11% (Николаева И., 2021; Мерабишвили В.М. и соавт., 2024; Ханевич М.Д. и соавт., 2025; Blackford A.L. et al., 2020). Удельный вес больных с впервые установленной IV стадией РПЖ превышает значения для большинства ЗНО в РФ, составляя порядка 60%, несмотря на развитие и внедрение современных диагностических методов в практическую деятельность (Гранов Д.А. и соавт., 2015; Хатьков И.Е., 2019; Каприн А.Д. и соавт., 2024). Удельный вес пациентов с впервые выявленными I-II стадиями заболевания остается на низком уровне: в 2019 году у 15,2% пациентов заболевание диагностировали на II стадии, удельный вес больных с I стадией составил 6,6%, что объясняется отсутствием выраженных клинических и лабораторных признаков (Моисеенко В.Е. и соавт., 2021). В настоящее время не предложено диагностического маркера, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ЗНО поджелудочной железы (ПЖ) (Patel N. et al., 2020). Предлагаемые в литературе варианты программ, которые нацелены на выявление РПЖ на ранних стадиях, возможно реализовать только при наследственных формах, которые составляют менее 2% всех случаев (Daly M.B. et al., 2020). Решением данной проблемы может стать направленное обследование пациентов с предрасполагающими клиническими и анамнестическими факторами (Hart P.A. et al., 2019; Stoffel E.M. et al., 2023). Данные международной ассоциации панкреатологов демонстрируют, что порядка 80% больных РПЖ имеют различные нарушения углеводного обмена, наиболее часто из которых встречаются сахарный диабет (СД) 2 типа и предиабет (De Souza A. et al., 2014; Li Y. et al., 2019). В исследованиях, посвященных этому вопросу, продемонстрировано, что риск РПЖ снижался в зависимости от длительности существующего СД 2 типа (Li D. et al., 2011). Отечественными и зарубежными авторами высказывались предположения, что впервые выявленный сахарный диабет (ВВСД) может являться ранним проявлением злокачественного процесса в ПЖ (Коханенко Н.Ю., 2013; Huang B.Z. et al., 2020). В мировой практике СД считается впервые выявленным в случае клинической и/или лабораторной манифестации в текущем календарном году (Дедов И.И. и соавт., 2025; Sacks D.B. et al., 2023). По данным литературы, ВВСД, ассоциированный с развитием РПЖ, может иметь клинические особенности, одной из которых является трудность достижения достаточного уровня контроля гликемии, несмотря на проводимую терапию, и прогрессивное ухудшение контроля гликемии по мере роста опухоли (Hart P.A. et al., 2016; Sharma A. et al., 2018). Ряд авторов отмечают, что нередко специалисты не

проявляют настороженности в отношении РПЖ у пациентов с ВВСД, поскольку интерпретируют манифестацию СД 2 типа как самостоятельное заболевание, которое не связано с развитием РПЖ (Woodmansey C. et al., 2017; Sharma A. et al., 2018). Наряду с этим, поражение ПЖ опухолью приводит к необратимым анатомическим изменениям, что может приводить к возникновению нарушений экзокринной функции у 60% пациентов, с развитием экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ) (Рагимов Р.М., 2022; Yang C.Y. et al., 2022). Некоторыми авторами отмечено, что исследование копрограммы не позволяет объективно оценить степень нарушения экзокринной функции ПЖ, а «золотой стандарт» в виде 72-часового теста с количественной оценкой свободного жира в стуле является достаточно трудоемким и в практической деятельности применяется редко (Жукова Л.Г. и соавт., 2023; Nagata N. et al., 2022). В рутинной практике наиболее целесообразным и предпочтительным методом определения экзокринной дисфункции представляется выполнение иммуноферментного анализа уровня панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) при помощи тест-систем, ввиду неинвазивности методики и простоты исполнения (Тарасова Ж.С. и соавт., 2020). Определение уровня ПЭ-1 может иметь значение в раннем выявлении РПЖ, при проведении дифференциальной диагностики причин ЭНПЖ (Afolabi P.R. et al., 2022; Hwang H. et al., 2022; Roeyen G. et al., 2022). Оптимизация тактики проведения диагностических мероприятий, основанная на активном отборе пациентов с предрасполагающими клиническими и анамнестическими факторами для последующего направленного обследования, позволит повысить частоту выявления ЗНО ПЖ на ранних стадиях, что в свою очередь приведет к улучшению результатов лечения и показателей выживаемости при данной патологии (Алиев И.И. и соавт., 2020; Lin Z. et al., 2025).

Степень разработанности темы исследования

Большинство исследований, посвященных вопросам раннего выявления спорадического РПЖ направлены на поиск новых лабораторных маркеров и совершенствование возможностей инструментальных методик, в то время как работы, основанные на выделении группы риска среди пациентов, имеющих предрасполагающие клинические факторы, представлены в немногочисленных публикациях (Mukewar S.S. et al., 2018; Lopez-Ramirez F. et al., 2025). Существующие зарубежные исследования по данному вопросу, включая проспективное исследование, основанное на применении модели «END-RAC», в рамках которой обследуют всех пациентов с ВВСД 2 типа в возрасте старше 50 лет, обладают существенными ограничениями: не определены клинические особенности СД, ассоциированного с развитием РПЖ, не определена степень нарушений экзокринной функции ПЖ у данных пациентов, не изучена корреляция с другими клиническими, лабораторными и анамнестическими факторами, что существенно ограничивает возможности их реализации в клинической практике. На сегодняшний день нет доказательной базы относительно эффективности применения предложенных моделей ввиду необходимости выполнения полного спектра лабораторных и инструментальных методов исследования большому количеству пациентов без проявлений РПЖ (Maitra A. et al., 2018; Sharma A. et al., 2018; Khan S. et al., 2021). Несмотря на доступность определения уровня ПЭ-1, её роль в ранней диагностике РПЖ остаётся неизученной, а данные, представленные в литературе фрагментарны (Yang C.Y. et al., 2022). В отечественной литературе представлены единичные публикации, посвященные роли ВВСД в раннем выявлении РПЖ, что позволило обозначить вектор дальнейших исследований для формирования целостного представления по данному вопросу (Коханенко Н.Ю., 2013). Не изучены в достаточной степени

эпидемиологические и клинико-статистические аспекты распространенности ВВСД у больных РПЖ. Не разработаны подходы активного отбора пациентов с предрасполагающими клиническими и анамнестическими факторами для направленного обследования в рамках раннего выявления РПЖ (Моргунов Л.Ю., 2022). Таким образом, проблема раннего выявления РПЖ среди пациентов с ВВСД остается недостаточно разработанной, а существующие подходы не адаптированы к реальным клиническим условиям и не обеспечивают возможности широкого применения.

Все изложенное выше позволило сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Определить значение впервые установленного сахарного диабета 2 типа для улучшения раннего выявления рака поджелудочной железы.

Задачи исследования

1. Изучить динамику показателей распространенности и смертности от злокачественных новообразований поджелудочной железы и сахарного диабета у населения г. Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

2. Выявить и научно обосновать характерные для ранних стадий рака поджелудочной железы клинические особенности течения впервые выявленного сахарного диабета.

3. Оценить диагностическое значение уровня панкреатической эластазы-1 в раннем выявлении рака поджелудочной железы.

4. На основании установленных клинических особенностей впервые диагностированного сахарного диабета разработать и применить на практике методику раннего выявления рака поджелудочной железы.

Научная новизна работы

Проведен анализ распространенности сахарного диабета 2 типа среди больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, изучены клинические особенности и временные интервалы с момента его манифестации до установления основного диагноза.

Продемонстрировано значение впервые выявленного сахарного диабета в качестве предиктора для направленного обследования в условиях реальной клинической практики.

Впервые сформирован и реализован подход к раннему выявлению рака поджелудочной железы, основанный на отборе и направленном обследовании пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом.

Впервые показано диагностическое значение уровня панкреатической эластазы-1 в раннем выявлении рака поджелудочной железы и установлена целесообразность применения этого показателя в клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный анализ статистических показателей позволил оценить распространенность сахарного диабета 2 типа у пациентов с ЗНО поджелудочной железы, выявить основные клинические особенности данной группы пациентов.

Результаты исследования расширяют теоретические знания о впервые выявленном сахарном диабете в клинической картине РПЖ, дополняют представления о нарушении экзо- и эндокринной функции при развитии злокачественного процесса. Изучена диагностическая значимость определения уровня панкреатической эластазы-1, обоснована возможность ее применения в раннем выявлении рака поджелудочной железы.

Практическую значимость работы обуславливает оптимизация диагностической тактики раннего выявления РПЖ, которая заключается в реализации подхода, основанного на отборе и направленном обследовании пациентов, имеющих предрасполагающие клинические и анамнестические факторы, что способствует увеличению числа выявленных больных с I и II стадиями заболевания.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в период с сентября 2021 года по июль 2024 года на базах нескольких МО: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ; ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л. Д. Романа»; ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»; СПб ГБУЗ «Поликлиника № 32»; СПб ГБУЗ «Поликлиника № 34». Исследование состоит из ретроспективной и проспективной частей. Применены аналитический, клинические, лабораторные и статистические методы, метод организационного эксперимента. Полученные данные обрабатывали при помощи программ Medcalc версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acacialaan 22, 8400 Ostend, Belgium) и «STATISTICA for Windows» (версия 13.0) (StatSoft, Inc., США). При проведении исследования учитывались клинические рекомендации МЗ РФ, соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р ИСО 14155-2014.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота впервые выявленного сахарного диабета у больных раком поджелудочной железы в Санкт-Петербурге достигает 38,2%, что является основанием для направленного обследования с целью раннего выявления опухоли.
2. Снижение массы тела (медиана ИМТ 22,2 кг/м²) и манифестация в возрасте от 50 до 65 лет (медиана 57 лет), являются основными отличительными особенностями впервые выявленного сахарного диабета у больных без явных проявлений рака поджелудочной железы.
3. Определение уровня панкреатической эластазы-1 может быть использовано в качестве дополнительного диагностического метода у больных с впервые выявленным сахарным диабетом при подозрении на рак поджелудочной железы.
4. Предложенная методика продемонстрировала эффективность раннего выявления рака поджелудочной железы.

Апробация и внедрение работы

Работа проведена в рамках основных плановых тем научно-исследовательских работ ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. Результаты проведенного исследования применяются в клинической практике хирургического отделения № 2 (абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения) ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (акт от 18.11.2025, б-н, приложение А), ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (акт от 09.10.2025, б-н, приложение Б), СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32» (акт от 07.07.2026, № 814, приложение В), СПб ГБУЗ «Центр амбулаторной онкологической помощи Петроградского района» (акт от 07.07.2026, № 815, приложение Г). Рекомендации раннему выявлению РПЖ используются при обучении слушателей при обучении клинических ординаторов и аспирантов на кафедре радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ от 19.11.2021 года, протокол № 03-11/2021.

Исследование было одобрено и утверждено на заседании ученого совета ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ 25.11.2021 года, протокол № 7/21.

Результаты исследования доложены на научно-практических конференциях: VIII Международном онкологическом форуме «Белые ночи 2022» (г. Санкт-Петербург, 27 июня – 03 июля 2022 года); Конференции с международным участием «100-летие Пермского медицинского журнала» (г. Пермь, 23 сентября 2023 года); Всероссийском междисциплинарном онлайн-проекте с международным участием «Онкология без границ. Комбинированные методы терапии при комплексном лечении рака. Итоги года» (24-25 октября 2024 года); XXVIII Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 12-14 ноября 2024 года); Ежегодном собрании Японского общества медицинской онкологии (the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting) (г. Кобе, Япония, 6-8 марта 2025 года).

Предварительное рассмотрение диссертации состоялось «3» июня 2026 г. на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам (протокол № 4) в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

По теме диссертации опубликовано пять работ, в том числе три статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования, аккредитованных по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в поиске и изучении имеющейся по теме диссертационного исследования литературы, разработке дизайна и методологии исследования, подготовке научных публикаций, выполнении всех этапов исследования в соответствии с дизайном, проведении статистической обработки и анализа данных, написания текста диссертации. При непосредственном участии автора проведено практическое внедрение в клиническую практику полученных результатов. Автор самостоятельно сформулировал выводы и практические рекомендации. Написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично.

Объем и структура диссертации

Работа выполнена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 349 работ, в том числе 47 отечественных и 302 иностранных источников. Диссертационная работа включает 10 приложений, иллюстрирована 36 рисунками и 27 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведено контролируемое открытое многоцентровое нерандомизированное когортное исследование. Ретроспективная часть работы посвящена изучению эпидемиологических и клинических данных больных ЗНО ПЖ и СД 2 типа на основании

анализа учетных и статистических форм. Анализ статистических показателей больных ЗНО ПЖ выполнен на базе СПб ГБУЗ «МИАЦ», для чего были использованы данные учетных форм № 025/у, № 027/у № 003/у, № 066/у-02, № 12, № 14, № 7, № 090/у и информация, представленная в статистических сборниках. Для оценки статистических показателей больных СД 2 типа использованы учетные формы ФСН № 12 и № 30, для анализа задействованы данные СПб ГБУЗ «МИАЦ», Городского Регистра больных сахарным диабетом СПб (ГРБСД). Для оценки показателей распространенности и смертности в динамике произведена статистическая обработка данных за 2018-2022 гг., полученных при помощи сплошного метода исследования. Для оценки других показателей (распределение по стадиям и возрасту, основные клинические проявления) использовали данные за 2021 год, полученные при помощи выборочного метода исследования.

Оценка клинических особенностей течения СД 2 типа у больных РПЖ произведена среди пациентов, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, ГБУЗ «ЛОКОД им. Л.Д. Романа» и ГБУЗ «ЛОКБ» в период с января 2019 года по декабрь 2022 года. Для этого была разработана специальная форма «Карта изучения больного с установленным диагнозом РПЖ, страдающего сахарным диабетом 2 типа», в которую осуществляли перенос сведений из учетных форм № 025/у, № 066/у-02, № 003/у.

Критерии для включения в ретроспективный анализ были: 1) возраст больных старше 18 лет; 2) наличие индивидуального добровольного информированного согласия, подписанного пациентом; 3) гистологическая верификация диагноза ЗНО ПЖ. Критериями невключения в ретроспективный анализ были: 1) доброкачественные новообразования ПЖ по результатам гистологического исследования; 2) отсутствие письменного согласия пациента; 3) сахарный диабет I типа в анамнезе. Критерием исключения из ретроспективного анализа был прием пациентом препаратов, которые способны вызвать лекарственно-индуцированную гипергликемию.

В анализ включены данные 176 больных, получающих лечение по поводу ЗНО ПЖ в период с января 2019 года по декабрь 2022 года. Изучены жалобы, предшествующие установлению диагноза ЗНО ПЖ, наличие факторов риска в анамнезе (отягощенная наследственность, профессиональные вредности, курение, употребление алкоголя, хронический стресс), оценена половозрастная структура пациентов. Проведен анализ клинических и лабораторных особенностей СД 2 типа у больных РПЖ. В случаях, когда гипергликемия была выявлена впервые на этапе госпитализации, пациентам выполняли несколько последовательных анализов цельной капиллярной крови для определения концентрации глюкозы. Далее больные были консультированы эндокринологом, который устанавливал диагноз ВВСД 2 типа или предиабет, при наличии всех диагностических критериев, в соответствии с действующими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ).

Перспективная часть работы посвящена анализу роли ВВСД и значения определения лабораторного маркера ПЭ-1, как маркера ЭНПЖ в раннем выявлении РПЖ. Набор пациентов для направленного обследования осуществляли из числа больных с впервые установленным диагнозом СД 2 типа в период с 2021 по 2024 гг. на базе СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 34» и СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32». На амбулаторном этапе всем пациентам определяли уровень глюкозы крови и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Во время консультативного приема у врача-эндокринолога производили заполнение специально разработанной формы «Карта больного

сахарным диабетом 2 типа с впервые установленным диагнозом», в которой отмечали «большие» и «малые» критерии (выделенные факторы риска по результатам проведенного ретроспективного анализа). Среди «больших» критериев выделяли: 1) возраст 50-75 лет; 2) диагноз СД 2 типа установлен в текущем календарном году; 3) курение; 4) чувство дискомфорта в верхних отделах живота. Среди «малых» критериев выделяли: 1) употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю; 2) применение препаратов инсулина; 3) отягощенная наследственность (случаи РПЖ у родственников); 4) установленный диагноз «Хронический панкреатит»; 5) преобладание в рационе мясных и жареных блюд. В случае определения у больного совокупности всех «больших» критериев и наличия одного и более «малых» – пациенту было рекомендовано дальнейшее обследование для исключения РПЖ. Отобраным пациентам был осуществлен комплекс диагностических мероприятий на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, помимо стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, был изучен уровень ПЭ-1 у всех пациентов. Проанализирована частота выявления РПЖ на ранних стадиях у исследуемой группы, произведена оценка диагностической ценности определения ПЭ-1 среди больных, страдающих СД 2 типа. Все больные, которым был установлен диагноз РПЖ, направлены на онкологический консилиум для определения дальнейшей тактики лечения в условиях специализированного учреждения. Условия отбора в группу для дальнейшего обследования были: 1) возраст пациентов 50-75 лет; 2) установленный диагноз ВВСД 2 типа (согласно критериям РАЭ); 3) отсутствие в анамнезе злокачественных новообразований; 4) отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; 5) наличие индивидуального добровольного информированного согласия, подписанного пациентом; 6) возможность динамического мониторингирования пациентов на протяжении всего периода исследования; 7) высокая вероятность обнаружения ЗНО ПЖ в соответствии с предложенной моделью раннего выявления (наличие всех «больших» критериев и, одного и более «малых»).

Из 238 участников проспективной части исследования, было отобрано 67 человек в возрастной группе 50-75 лет, с ВВСД 2 типа в текущем календарном году. Всем пациентам, которым было рекомендовано дальнейшее обследование, натошак выполняли стандартные лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму. Определение активности ПЭ-1 выполнено у всех пациентов в набранной группе. Для определения уровня ПЭ-1 в кале применялся иммуноферментный анализ, в качестве референсных значений принят уровень более 200 мкг/г. Среди инструментальных методов были выполнены УЗИ и МСКТ с внутривенным контрастированием. Далее всем пациентам, у которых по данным инструментальных исследований было выявлено образование ПЖ подозрительное на ЗНО, после получения добровольного информированного согласия, была выполнена биопсия образования под УЗ-навигацией с последующим гистологическим исследованием полученного материала. В зависимости от размеров и расположения образования в ПЖ, были выполнены чрескожная трепан-биопсия объемного образования ПЖ под УЗ-контролем или эндоскопическое УЗИ с ТИАБ. Для изучения полученного материала при помощи ТИАБ использовали стандартное цитологическое исследование, кроме того, применяли методики изготовления клеточных блоков. Столбики ткани, полученные при выполнении чрескожной трепан-биопсии фиксировали в 10%-ном растворе формалина. После фиксации осуществлялась стандартная гистологическая обработка в аппарате закрытого типа. Проводили микроскопическое исследование готовых микропрепаратов, оценивали наличие опухолей, степень ее дифференцировки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анализа статистических данных злокачественных новообразований поджелудочной железы

По данным проведенного анализа в г. Санкт-Петербург отмечалась разнонаправленная динамика (рисунок 1) первичной заболеваемости ЗНО ПЖ в период с 2018 по 2022 гг.: наблюдался прирост стандартизованных показателей (на 100 тыс. населения) с 2018 по 2020 гг., которые составили при этом 7,63 и 8,79, соответственно, с последующим снижением до 7,75 в 2022 году.

В отношении показателей смертности от ЗНО ПЖ также отмечалась разнонаправленная динамика в период с 2018 по 2022 гг.: наблюдалось снижение показателей в период с 2019 по 2020 гг. (стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) составили при этом 9,04 и 8,15, соответственно), с последующим ростом стандартизованных показателей (на 100 тыс. населения) до 9,04 в 2021 году и снижением к 2022 до 8,43.

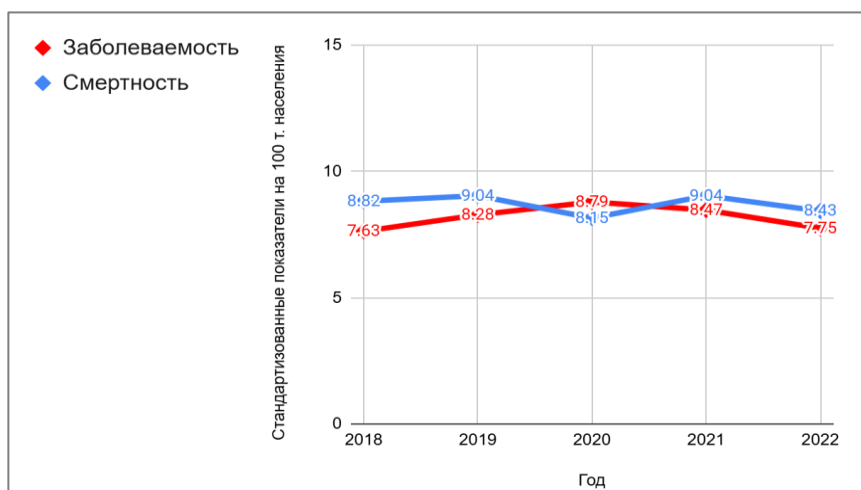


Рисунок 1 – Динамика статистических показателей злокачественных новообразований поджелудочной железы (первичная заболеваемость и смертность) среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

Продemonстрированные отличия показателей первичной заболеваемости и смертности в 2020 году вероятно связаны с пандемией COVID-19 и могли быть обусловлены повсеместным применением МСКТ, что привело к увеличению числа больных с выявленными образованиями в ПЖ. При анализе не выявлено значимых различий ($t=1,69$; $p=0,135$) между показателями первичной заболеваемости и смертности в динамике с 2018 по 2022 гг.

Отмечался рост показателя общей заболеваемости (на 100 тыс. населения) ЗНО ПЖ в СПб с 12,8 в 2018 году до 15 в 2021 году, с последующим снижением до 11,9 в 2022 году (рисунок 2).

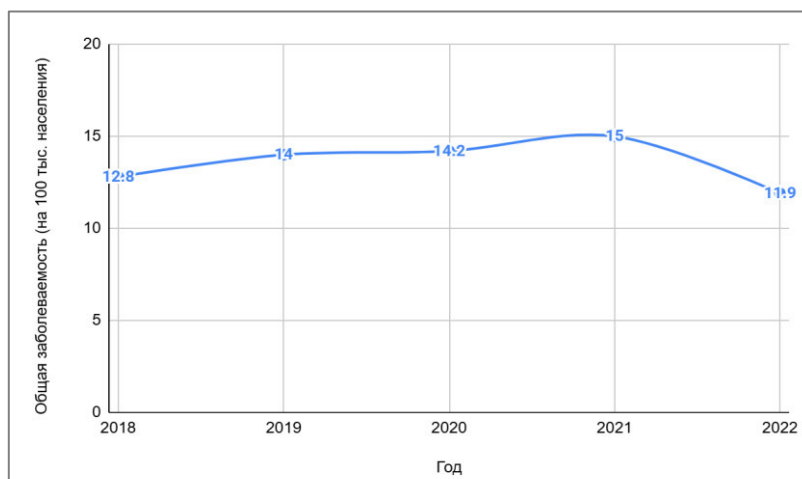


Рисунок 2 – Общая заболеваемость ЗНО ПЖ (на 100 тыс. населения), в Санкт-Петербурге в динамике за период с 2018 по 2022 гг.

Проведенный анализ возрастного состава пациентов показал, что средний возраст больных ЗНО ПЖ в СПб в 2021 году, составил $66,8 \pm 1,5$ лет, а средний возраст умерших от ЗНО ПЖ $68,8 \pm 1,9$ лет. Наибольший удельный вес пациентов с I стадией опухолевого процесса наблюдался среди лиц до 50 лет (7,8%), с тенденцией к снижению (до 4,1%) в более старших возрастных группах. До 70% составили больные ЗНО ПЖ с III и IV стадией заболевания во всех возрастных группах. При анализе распределения пациентов по стадиям на момент первичного обращения в медицинские организации СПб установлено, что у 48,9% пациентов с ЗНО ПЖ, была диагностирована IV стадия заболевания. У 22,6% обратившихся за медицинской помощью, на момент установления диагноза, заболевание было представлено III стадией. У 18,6% пациентов ЗНО ПЖ было представлено II стадией. Пациентов с I стадией онкологического процесса было зарегистрировано 5,8% (рисунок 3).

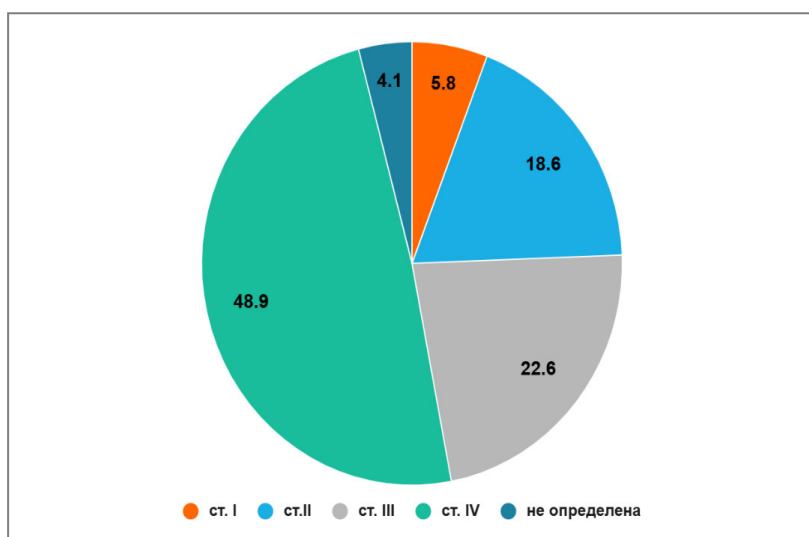


Рисунок 3 – Распределение больных ЗНО ПЖ по стадиям заболевания на момент первичного обращения за медицинской помощью в СПб в 2021 году (n=619 пациентов)

В СПб в 2021 году морфологическая верификация ЗНО ПЖ была выполнена у 68,3%. ПАПЖ установлена у 72% больных, у 25,3% были диагностированы нейроэндокринные

опухоли ПЖ, у 2,7% прочие новообразования, среди которых встречались ацинарная карцинома, цистаденокарцинома, а также метастазы ЗНО других первичных локализаций в ПЖ. Одногодичная летальность в 2021 году от ЗНО ПЖ в СПб составила 64,1%.

Самыми частыми проявлениями ЗНО ПЖ, у пациентов при обращении за медицинской помощью были механическая желтуха и абдоминальный болевой синдром, которые составили 51,4% и 21,2%, соответственно (рисунок 4).

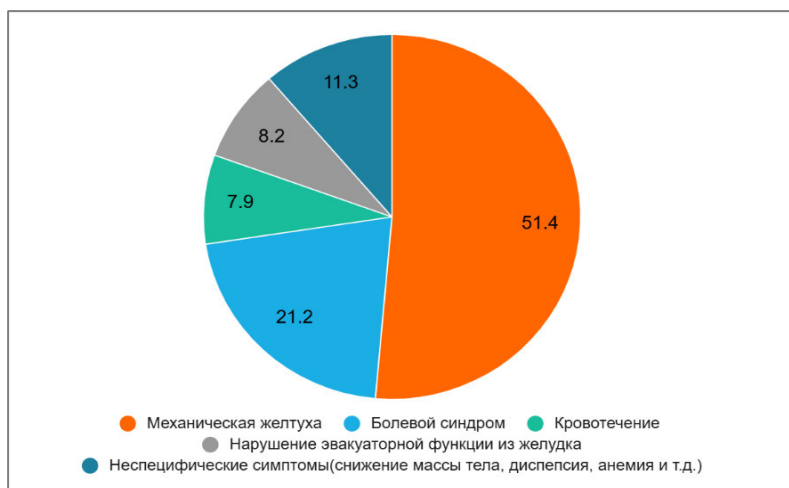


Рисунок 4 – Распределение клинических проявлений у больных ЗНО ПЖ, при первичном обращении за медицинской помощью (n=619 пациентов)

Результаты анализа статистических данных сахарного диабета 2 типа

При анализе заболеваемости СД (рисунок 5), в том числе ВВСД (рисунок 6), за период с 2018 по 2022 гг. не выявлено значимой динамики, медианы стандартизованных показателей составили $383,58 \pm 5,73$ на 10 тыс. населения для всех случаев СД, и $27,47 \pm 1,2$ на 10 тыс. населения, для всех случаев ВВСД. СД 2 типа имел наибольший удельный вес как в структуре заболеваемости СД в целом, так и в структуре заболеваемости ВВСД ($t=46,87$, $p<0,001$ и $t=19,8$, $p<0,001$, соответственно).

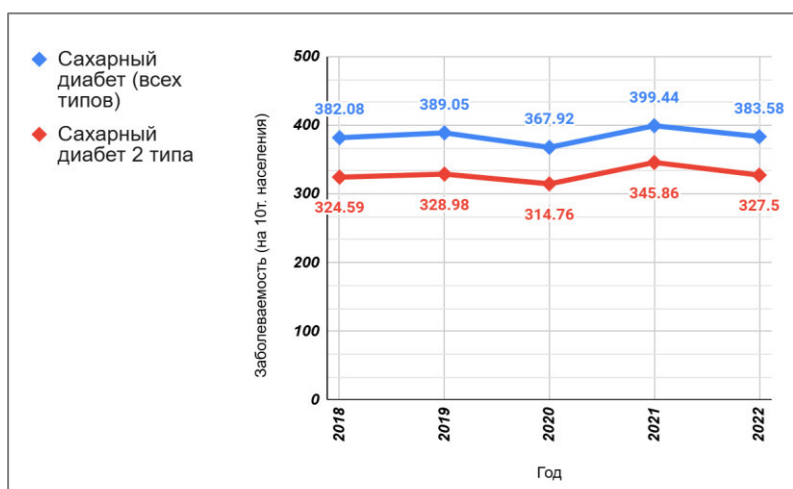


Рисунок 5 – Динамика показателя заболеваемости сахарным диабетом среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

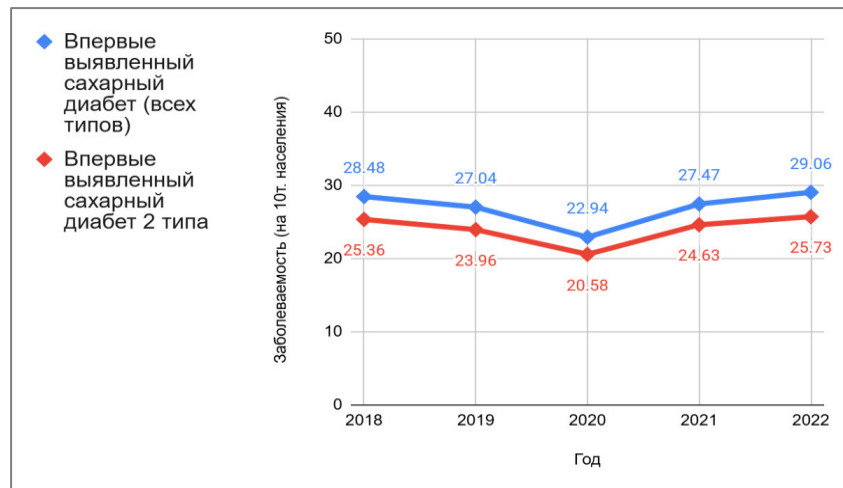


Рисунок 6 – Динамика показателя заболеваемости сахарным диабетом (только впервые выявленные случаи) среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

При анализе динамики показателя общей заболеваемости СД 2 типа (на 100 тыс. населения) отмечается тенденция к снижению показателя (рисунок 7) с 2914,4 до 2679,3 в период с 2018 по 2022 гг.

В 2019 и 2020 годах наблюдалось увеличение смертности для обоих полов в возрастных группах 55-59 лет и 65-69 лет относительно предшествующего периода, с одновременным снижением смертности среди больных 60-64 лет. В период с 2018 по 2022 годы отмечена тенденция к снижению показателя, продемонстрировано снижение смертности в 2022 г. во всех возрастных группах по отношению к предшествующему периоду (рисунок 8).

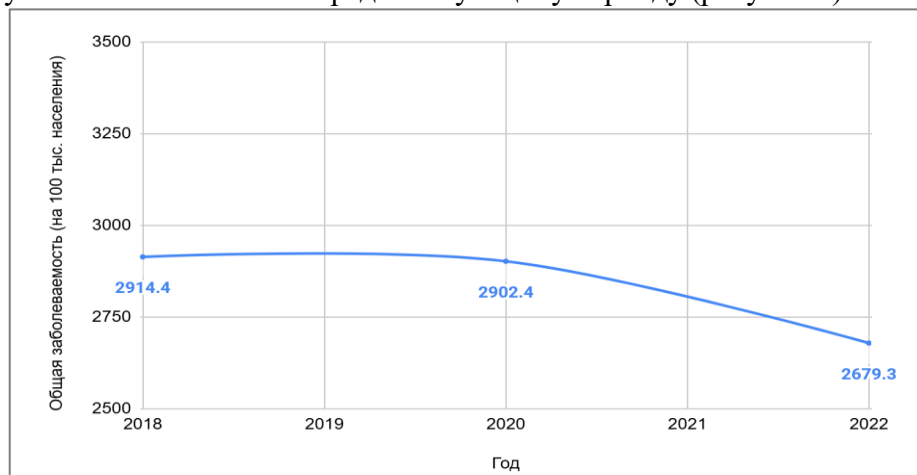


Рисунок 7 – Динамика показателя общей заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

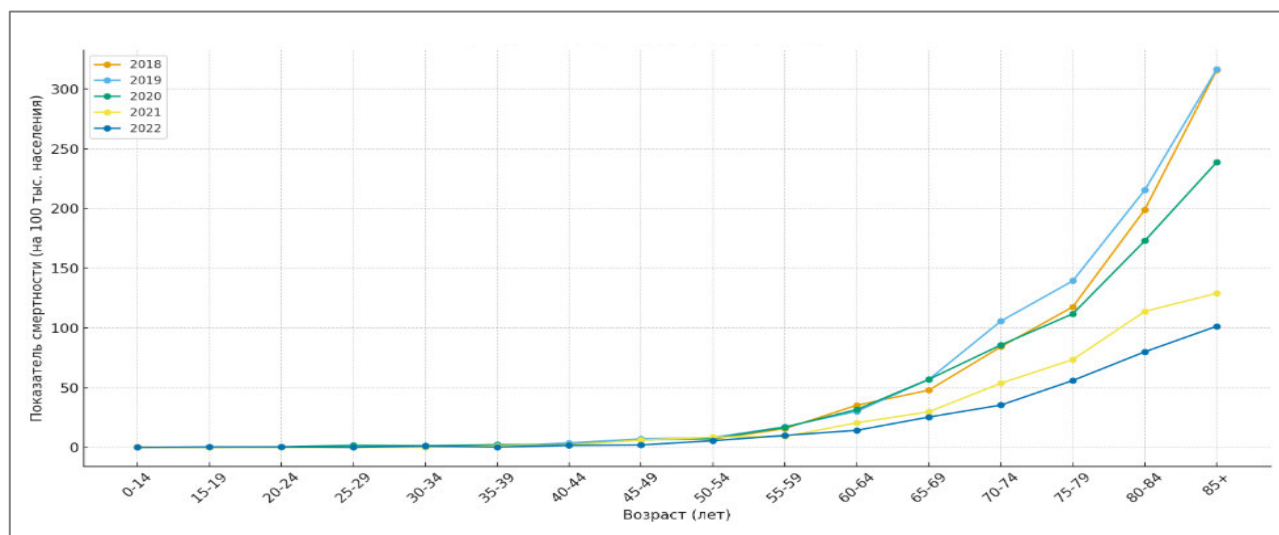


Рисунок 8 – Динамика показателя смертности населения Санкт-Петербурга, страдающего сахарным диабетом, за период с 2018 по 2022 гг.

В СПб в 2021 году было зарегистрировано 179 270 пациентов, страдающих СД. Доля взрослого населения, составила 176 597 больных, среди которых 152 908 наблюдались по поводу диагноза СД 2 типа, из них 36,2% мужчин и 63,8% женщин. ВВСД 2 типа был зарегистрирован у 10 888 пациентов, что составило 7,2% в структуре зарегистрированных случаев СД 2 типа за 2021 год в СПб. При анализе возрастного состава больных с ВВСД 2 типа, установлено, что пациенты младше 50 лет составляют менее 10% (рисунок 9). Наибольший удельный вес приходится на больных в возрасте от 50 до 75 лет, данную группу составили 8 452 человек (77,6%) от всех случаев ВВСД 2 типа.

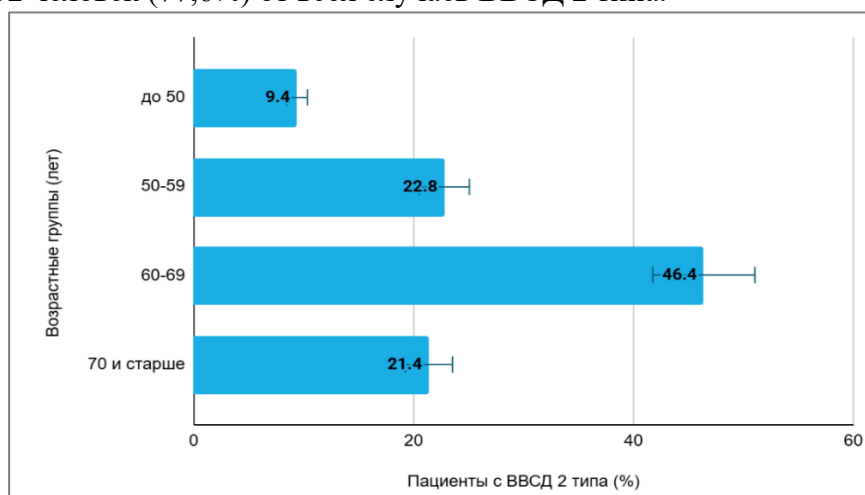


Рисунок 9 – Возрастной состав больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в Санкт-Петербурге за 2021 год

Результаты анализа клинических и лабораторных особенностей сахарного диабета 2 типа у больных злокачественными новообразования поджелудочной железы

Для ретроспективного анализа клинических и лабораторных особенностей СД 2 типа у больных ЗНО ПЖ изучены данные 176 человек. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от морфологического типа новообразования ПЖ: группу с подтвержденной ПАПЖ составили 141 человек, во вторую группу вошли 35 пациентов, новообразования ПЖ

у которых имели другую гистологическую структуру (нейроэндокринные образования, ацинарная карцинома). Возраст больных с ПАПЖ варьировал от 42 лет до 81 года. Средний возраст мужчин составил $61,3 \pm 3,3$ года. Средний возраст женщин – $62,9 \pm 4,7$ года. В группе ПАПЖ преобладали пациенты ($n=104$) в возрасте от 50 до 75 лет ($p<0,05$). Возраст больных с другими новообразованиями ПЖ варьировал от 32 до 67 лет. Средний возраст мужчин составил $43,4 \pm 5,1$ года. Средний возраст женщин – $46,9 \pm 4,6$ года. В этой группе преобладали пациенты ($n=24$) в возрасте от 40 до 55 лет ($p<0,05$).

Из группы ПАПЖ были исключены 8 пациентов, которые принимали лекарственные препараты, индуцирующие гипергликемию. Таким образом, группу больных с ПАПЖ составили 133 человека. Нарушения метаболизма глюкозы выявлены у 96 (72,2%) больных ПАПЖ, в группе пациентов с другими новообразованиями ПЖ у 16 человек (45,7%) (рисунки 10, 11).

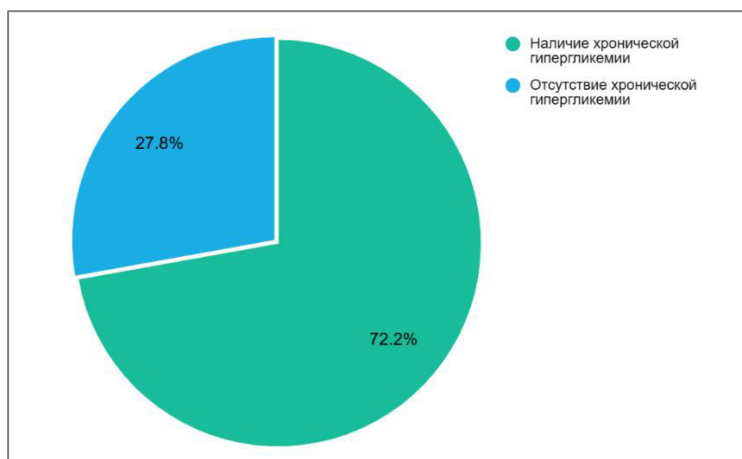


Рисунок 10 – Распределение больных с ПАПЖ в зависимости от наличия хронической гипергликемии

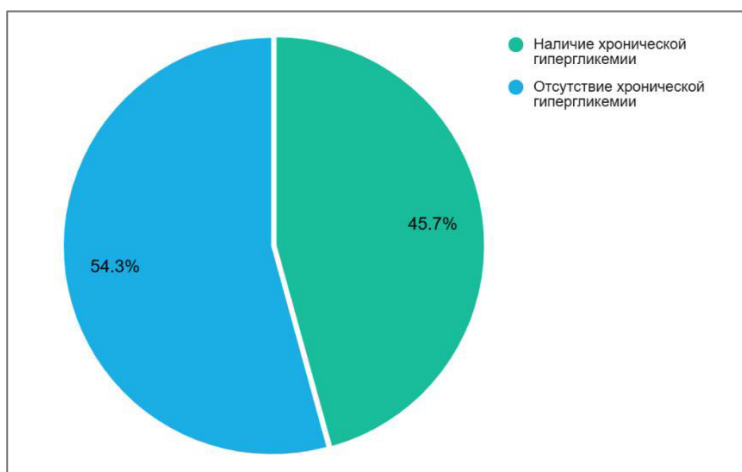


Рисунок 11 – Распределение больных с ПАПЖ в зависимости от наличия хронической гипергликемии

Хроническая гипергликемия статистически значимо чаще встречалась у пациентов с ПАПЖ ($p<0,05$, при значении $\chi^2=8,734$). Пациенты с другими новообразованиями ПЖ были исключены из дальнейшего анализа.

Для изучения структуры выявленных нарушений обмена глюкозы у больных РПЖ были сформированы группы в зависимости от времени, прошедшего с момента установления

диагноза СД 2 типа (рисунок 12): 1) больные с анамнезом СД 2 типа менее 12 месяцев – группа I; 2) анамнез СД 2 типа от 12 месяцев до 24 месяцев – группа II; 3) анамнез СД 2 типа от 24 месяцев до 36 месяцев – группа III; 4) пациенты с длительным анамнезом СД 2 типа (более 36 месяцев) – группа IV. Группу V в качестве контрольной (КГ) составили 37 человек без ранее выявленных нарушений углеводного обмена. Пациенты с предиабетом (n=28) не были включены в дальнейший анализ.

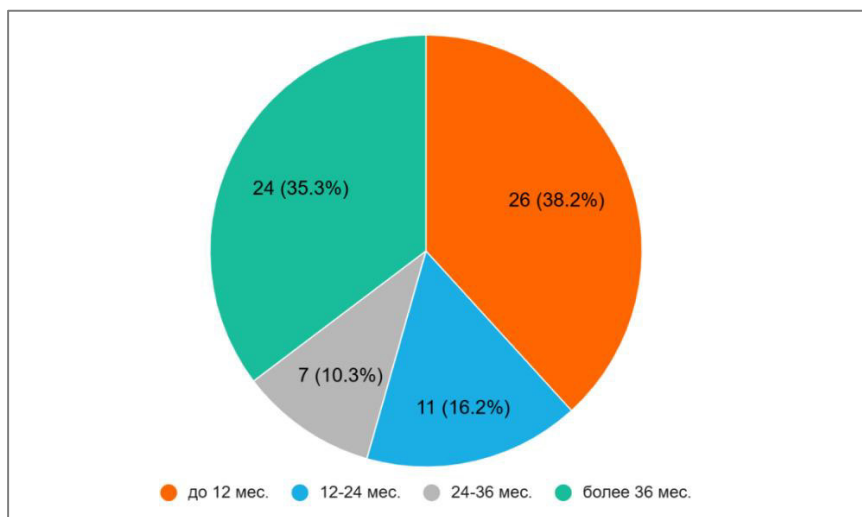


Рисунок 12 – Распределение больных РПЖ, в зависимости от времени, прошедшего с момента установления диагноза СД 2 типа (n=68)

СД 2 типа впервые установленный менее, чем за 12 месяцев до госпитализации по поводу РПЖ, наблюдался у 26 больных. Анамнез СД 2 типа более 12 мес. наблюдался у 42 человек, из них: у 11 человек нарушения выявлены период от 12 до 24 мес., у 7 в период от 24 до 36 мес. Длительный анамнез наблюдения и лечения у врача-эндокринолога (более 36 мес.) имели 24 человека. При проведении анализа возраста и антропометрических данных сравниваемых групп (рисунок 13) выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов между группами I-IV ($p=0,008$) и I-V ($p=0,01$). Наиболее молодая по возрастному составу была больных РПЖ, страдающих СД 2 типа <12 мес., медиана возраста составила 57 (53;63) лет.

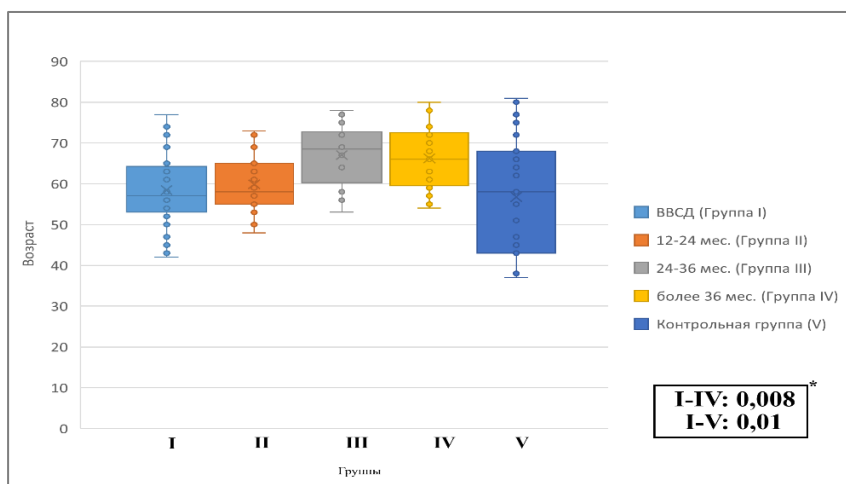


Рисунок 13 – Анализ распределения больных по возрасту в группах сравнения (n=105)

При анализе показателей ИМТ установлено, что группы I-IV достоверно различались ($p=0,05$): в группах больных с анамнезом менее 12 мес. (ВВСД) и с анамнезом СД 2 типа более 36 мес., медианы ИМТ составили 22,2 (21,4;24,3) кг/м² и 25,4 (23,6;26,8) кг/м², соответственно. При анализе не выявлено значимой связи между видом применяемой терапии и длительностью СД 2 типа у пациентов в сравниваемых группах ($p>0,05$). Тем не менее, отмечена необходимость применения инсулинотерапии более чем у 20% больных с СД 2 типа с анамнезом до 24 мес., что сопоставимо с больными, имеющими длительный анамнез СД 2 типа. При статистическом анализе лабораторных данных, которые отражают пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9, а также размеров опухолевого узла – значимых различий не выявлено ($p>0,05$). При сравнении уровня углеводного антигена СА 19-9 установлено, что группы I-IV и I-V достоверно различаются (I-IV: $p=0,01$; I-V: $p=0,04$). Медиана в группе I составила 214,6 Ед/мл, в группах IV и V – 365,8 Ед/мл и 272,4 Ед/мл, соответственно.

По результатам анализа ведущих клинических проявлений (рисунок 14), у больных групп сравнения установлено, что механическая желтуха достоверно чаще наблюдалась в группах II, III, IV и V ($\chi^2=16,3$; $p=0,002$). При попарном сравнении выявлены статистические значимые различия между группами I-IV и I-V ($p<0,008$).

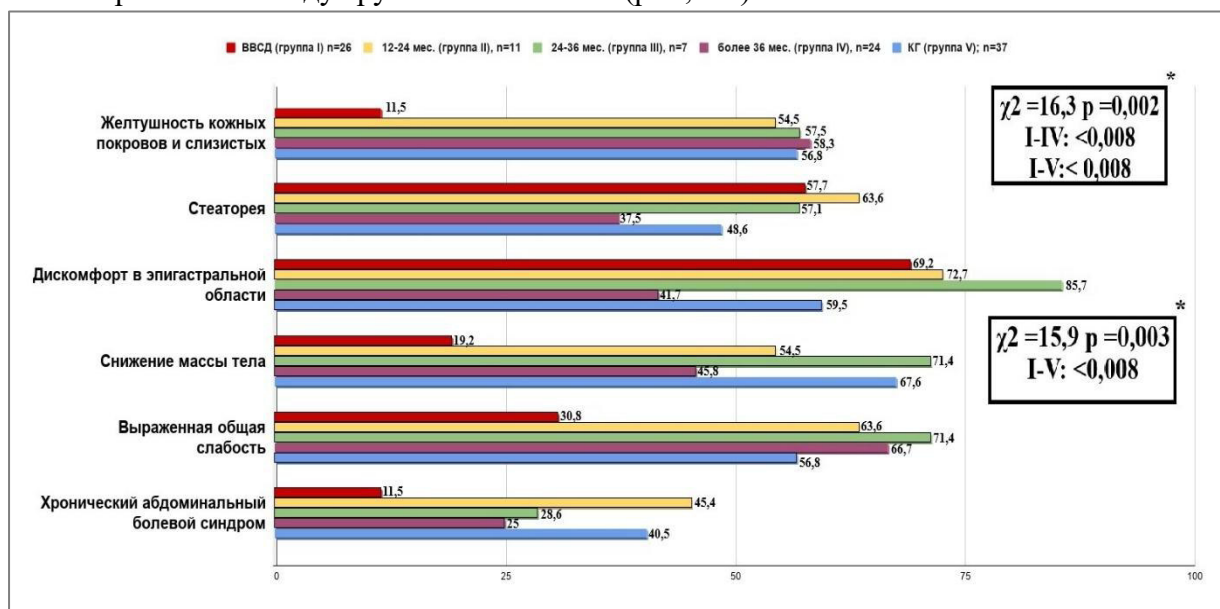


Рисунок 14 – Ведущие клинические проявления у больных в группах сравнения (n=105)

Наиболее частыми жалобами в исследуемых группах были: дискомфорт и чувство вздутия в животе после приема пищи, стеаторея и снижение массы тела, что является проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Проявления ЭНПЖ превалировали в группе больных с анамнезом СД 2 типа до 12 мес. Стеаторея отмечалась практически в половине наблюдений во всех группах, за исключением пациентов с анамнезом СД 2 типа более 36 мес. (37,5%), при этом не выявлено статистически значимых различий в частоте между группами ($p>0,05$). Дискомфорт в эпигастральной области отмечали подавляющее большинство больных (до 85,7%) в каждой группе, статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Выявлены статистически значимые различия при анализе жалоб на потерю массы тела ($\chi^2=15,9$; $p=0,003$) в группах, отмечены значимые различия между группами I-V ($p<0,008$) и I-III ($p=0,01$). В клинической картине заболевания общая слабость

чаще встречалась у пациентов II-V групп (до 71,4%), по сравнению с группой I (30,8%), однако статистических различий выявлено не было ($p>0,05$). Хронический абдоминальный болевой синдром реже наблюдался в группе I (11,5%), по сравнению с другими группами (от 25% до 45,4%), достоверных различий не выявлено ($p>0,05$), однако при попарном сравнении выявлены достоверные различия между группами I-II ($p=0,03$) и I-V ($p=0,02$).

Результаты проспективной части исследования

В проспективной части исследования приняли участие 238 пациентов эндокринологических отделений из которых, в соответствии с критериями, для дальнейшего обследования были отобраны 67 человек (рисунок 15).

Среди участников исследования преобладали пациенты в возрасте 50-59 лет ($n=37$), доля которых составила 55,2%. По данным инструментальных методов исследования новообразования диаметром до 2 см (соответствует критерию T1 по международной классификации TNM-10) (Brierley J. et al., 2017), выявлены у 4 пациентов. Новообразования 2-4 см (соответствует критерию T2) в структуре ПЖ выявлены у 8 участников исследования. Узловое новообразование более 4 см (соответствует критерию T3) выявлено у 1 человека. Среди обследованных пациентов не было выявлено объемных новообразований ПЖ, соответствующих критерию T4.

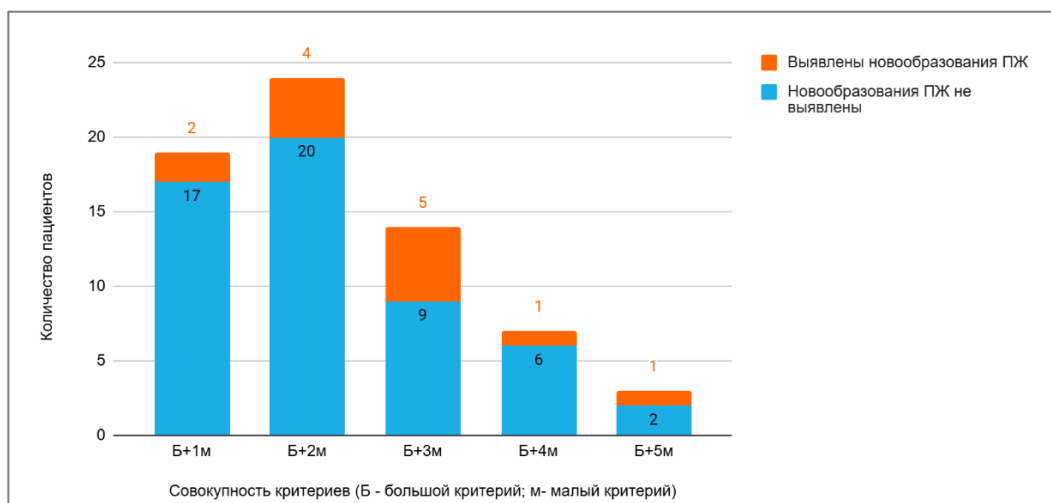


Рисунок 15 – Распределение пациентов в проспективной группе в зависимости от совокупности «больших» и «малых» критериев ($n=67$)

С целью получения материала для патоморфологического исследования у 8 пациентов применяли Эндо-УЗИ с ТИАБ, у 5 обследуемых была выполнена чрескожная трепан-биопсия под УЗ-контролем. Осложнений, связанных с процедурой биопсии новообразований ПЖ в исследуемой группе, не было.

По результатам гистологического исследования, у 5 больных верифицирована ПАПЖ, у 2 пациентов заболевание было представлено псевдотуморозной формой ХП, у 6 человек кистозное образование морфологически представленное серозной цистаденомой (рисунок 16).

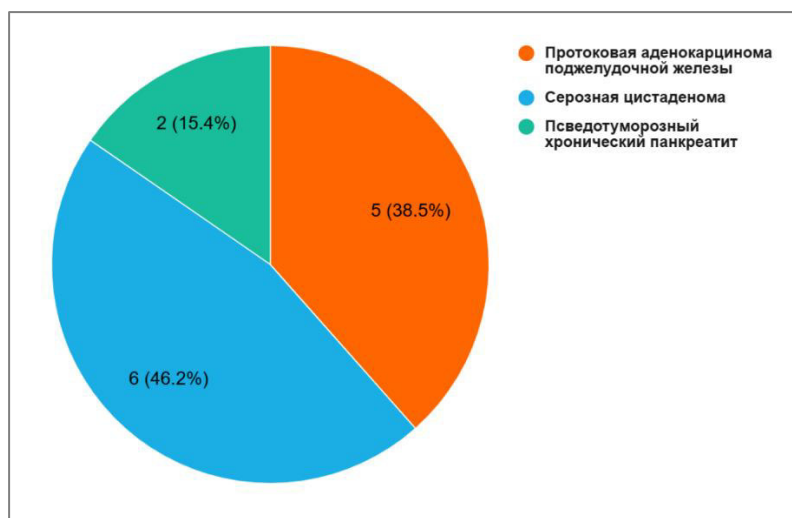


Рисунок 16 – Распределение больных в основной группе в зависимости от морфологии опухоли (n=13)

Для статистической обработки данных пациенты проспективной части исследования разделены на 3 группы: 1) больные с ПАПЖ (Группа I); 2) пациенты с доброкачественными новообразованиями ПЖ (ДНПЖ; Группа II); 3) контрольная группа (КГ; Группа III) – участники исследования без объемных образований в структуре ПЖ. При анализе показателей ИМТ ($p=0,03$) установлено, что группы достоверно различались, при попарном сравнении обнаружены статистически значимые различия между I и III группами ($p=0,01$). Медиана значения ИМТ среди больных ПАПЖ составила 21,7 (20,9; 24) кг/м², среди пациентов КГ 25 (21; 26,8) кг/м² (рисунок 17).

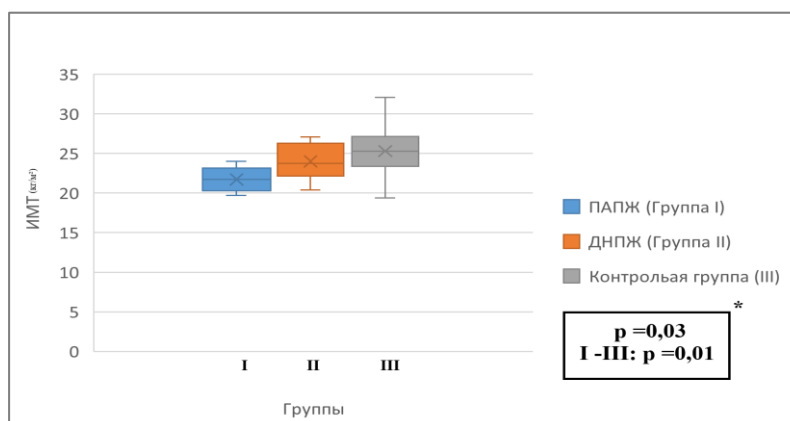


Рисунок 17 – Распределение больных в зависимости от индекса массы тела (кг/м²) в группах сравнения (n=67)

В результате анализа лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень онкомаркера СА 19-9 в группах сравнения (рисунок 18) установлено, что группы достоверно различаются по уровню ПЭ-1 ($p=0,01$), при попарном сравнении обнаружены статистически значимые различия между I и III группами ($p=0,004$).

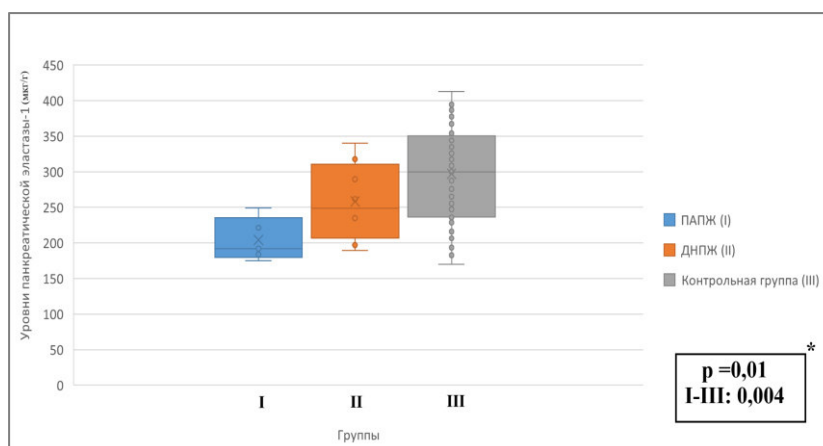


Рисунок 18 – Уровни панкреатической эластазы-1 (мкг/г) в группах сравнения (n=67)

Медиана уровней ПЭ-1 среди больных ПАПЖ составила 187,8 (179,4; 206,6) мкг/г, среди пациентов КГ 275,6 (191,6; 340,5) мкг/г.

В группах не выявлено статистически значимых различий при анализе уровней альбумина, однако у больных с установленной ПАПЖ (группа I) медиана ниже, чем в других группах и составила 37,7 г/л. При попарном анализе групп по уровню альбумина выявлены достоверные различия в группах I-III ($p=0,02$). Среди пациентов с ДНПЖ и КГ медиана уровней альбумина составила 40,1 г/л и 43,1 г/л, соответственно. Выявлены статистически значимые различия в группах по уровню онкомаркера СА 19-9 ($p=0,002$). При проведении попарных тестов выявлены достоверные различия при сравнении уровней углеводного антигена СА 19-9 в группах I и II ($p=0,03$), обнаружены статистически значимые различия в группах I и III ($p<0,001$). Медиана значений СА 19-9 в группе I составила 198,1 Ед/мл, в группах II и III – 15 Ед/мл и 14 Ед/мл, соответственно.

В результате проведенного анализа установлено, что группы достоверно различались по частоте ЭНПЖ ($p=0,01$, при значении $\chi^2=8,458$). Среди больных ПАПЖ уровень ПЭ-1 менее 200 мкг/г наблюдался у 60%, среди пациентов с ДНПЖ у 25%, в КГ экзокринная недостаточность ПЖ отмечена у 11,1% обследуемых (рисунок 19). При проведении попарного сравнения выявлены статистически значимые различия между группами I и III ($p=0,01$).

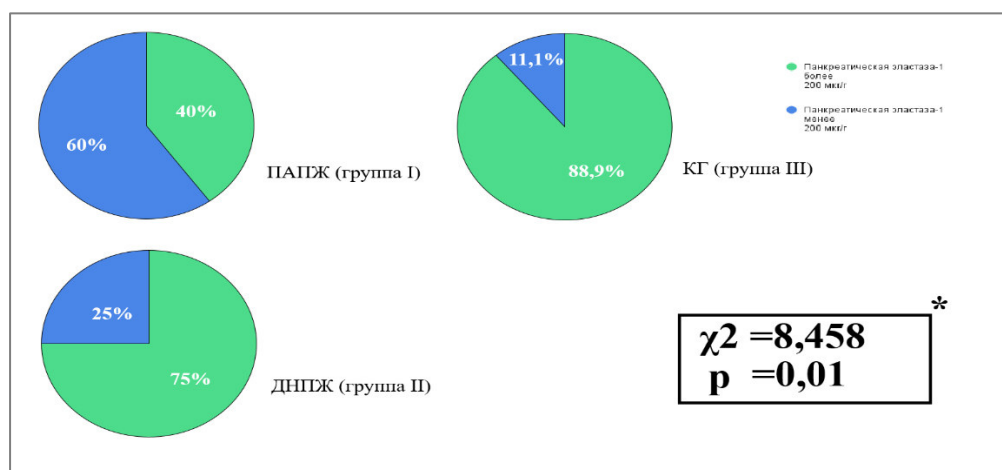


Рисунок 19 – Частота внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в группах сравнения (n=67)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было посвящено изучению роли ВВСД в раннем выявлении РПЖ. Согласно полученным нами данным, он может выступать в качестве проявления ранних стадий РПЖ.

Результаты проведенного анализа статистических данных продемонстрировали, что показатели распространенности и смертности от РПЖ в г. Санкт-Петербург остаются на высоком уровне и сопоставимы с данными представленным в канцер-регистрах (Каприн А.Д. с соавт., 2024). В литературе представлены данные, указывающие на преобладание поздних стадий РПЖ на момент первичного обращения пациентов за медицинской помощью, что согласуется с полученными нами результатами при анализе распределения больных РПЖ по стадиям заболевания в г. Санкт-Петербург (Каприн А.Д. с соавт., 2024; Siegel R.L et al., 2024). Клинические проявления, среди которых ведущими по частоте являются механическая желтуха (51,4%) и абдоминальный болевой синдром (21,2%), свидетельствуют о поздней обращаемости пациентов, когда радикальное лечение уже затруднено или невозможно (Stoffel E.M. et al., 2019; Soreide K. et al., 2023). Проведенный нами анализ продемонстрировал, что хроническая гипергликемия достоверно чаще встречалась у пациентов с ПАПЖ, в сравнении с группой больных с другими типами ЗНО ПЖ (72% против 45,7%; $p < 0,05$, при значении $\chi^2 = 8,734$). Полученные данные сопоставимы с результатами крупных мета-анализов, согласно которым до 80% больных РПЖ имеют нарушения метаболизма глюкозы, проявляющиеся гипергликемией (Gupta S. et al., 2006; De Souza A. et al., 2014; Li Y. et al., 2019). По результатам нашего исследования, у 38,2% больных РПЖ, манифестация СД 2 типа произошла менее чем за 12 месяцев до верификации ЗНО ПЖ. Это подтверждает данные S.T. Chari et al. (2008) и A. Sharma et al. (2018), о том, что ВВСД у лиц старше 50 лет, является одним из ранних проявлений опухоли ПЖ (Chari S.T. et al., 2008; Sharma A. et al., 2018). Согласно данным лабораторных исследований, злокачественная опухоль ПЖ продуцирует биологически активные вещества, которые нарушают толерантность к глюкозе, через подавление функцию β -клеток органа (Chari S.T. et al., 2005; Chari S.T. et al., 2008; Andersen D.K. et al., 2017). Полученные нами данные продемонстрировали, что ВВСД может являться следствием развития опухоли ПЖ. В работе B.Z. Huang et al. (2020), авторы продемонстрировали, что длительно существующий СД 2 типа, также может являться самостоятельным фактором риска, поскольку создает провоспалительный и пролиферативный фон, способствующий онкогенезу (Ben Q. et al., 2011; Huang B.Z. et al., 2020). Проведенный нами сравнительный анализ групп больных с разной длительностью анамнеза СД 2 типа выявил ряд закономерностей, которые позволили выделить ВВСД как отдельный диагностический признак ранней стадии РПЖ. Больные данной группы были статистически значимо моложе (медиана 57 лет), чем пациенты контрольной группы ($p = 0,01$) и больные с длительным анамнезом СД 2 типа ($p = 0,008$). При ретроспективном анализе у пациентов с ВВСД (анамнез менее 12 мес.) отмечался более низкий ИМТ ($p = 0,05$; медиана 22,2 кг/м²), что согласуется с данными литературы о том, что РПЖ-ассоциированный диабет часто протекает с потерей массы тела, в отличие от «классического» СД 2 типа (Pannala R. et al., 2008; Hart P.A. et al., 2016). Это может объясняться воздействием опухолевых факторов, которые индуцируют системное воспаление и катаболизм, нивелируя метаболические проявления, характерные для инсулинорезистентности. В литературе описаны случаи РПЖ, ассоциированного с диабетом, и у пациентов с избыточной массой тела, что подчеркивает необходимость оценки

клинических, лабораторных и анамнестических данных в совокупности (Aggarwal G. et al., 2012). Данные проведенного нами ретроспективного анализа демонстрируют, что в группе больных с ВВСД достоверно реже диагностировали поздние проявления РПЖ, такие как механическая желтуха ($\chi^2=16,3$; $p=0,002$; 11,5% против 58,3% в группе с анамнезом СД 2 типа более 36 мес.) и потеря массы тела ($\chi^2=15,9$; $p=0,003$; 19,2% против 45,8%), что указывает на более раннюю стадию опухолевого процесса в момент манифестации диабета.

Практическим результатом нашего исследования стала разработка и применение подхода к раннему выявлению РПЖ, который основан на отборе пациентов, имеющих предрасполагающие клинические и анамнестические факторы. Предложенный алгоритм отбора, включающий критерии: возраст старше 50 лет, ВВСД и наличие наиболее часто встречаемых симптомов у больных с ранними стадиями РПЖ (снижение веса, неприятные ощущения в эпигастральной области, абдоминальная боль), позволил в рамках организационного эксперимента отобрать из 238 пациентов эндокринологических отделений 67 человек для углубленного обследования. В результате из группы высокого риска у 13 пациентов (19,4%) были выявлены объемные образования ПЖ, у 5 (7,5%) из них в дальнейшем верифицирована ПАПЖ, причем у 4 больных на ранней (T1-T2) стадии. Эффективность предложенного подхода сопоставима с результатами зарубежных моделей (например, END-PAC) (Sharma A. et al., 2018). В ходе исследования была показана значимость определения уровня ПЭ-1 как маркера ЭНПЖ у пациентов с ВВСД, что потенциально возможно использовать в рамках дифференциальной диагностики причин возникших нарушений. Нами установлено, что уровень ПЭ-1 был статистически значимо ниже у пациентов с ПАПЖ (медиана 187,8 мкг/г) по сравнению с контрольной группой (медиана 275,6 мкг/г; $p=0,004$). Частота ЭНПЖ (уровень ПЭ-1 менее 200 мкг/г) в группе больных с ПАПЖ составила 60%, что достоверно выше, чем в контрольной группе (11,1%; $p=0,01$). Результаты работы свидетельствуют о существовании патогенетической связи между развитием опухоли и формированием нарушений как эндокринной функции ПЖ в виде манифестации СД, так и экзокринной недостаточности. Полученные данные позволяют рекомендовать включение определения ПЭ-1 в алгоритм обследования пациентов с ВВСД для выделения группы высокого риска в отношении РПЖ. С другой стороны, существуют более сложные модели, совмещающие данные об изменении уровня гликемии и онкомаркера СА 19-9 с показателями других биомаркеров (микроРНК, циркулирующие ДНК и др.). Несмотря на то, что такие модели могут демонстрировать очень высокую специфичность, их применение в рутинной практике может быть затруднено (Kunovsky L. et al., 2018).

ВЫВОДЫ

1. Показатели заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в Санкт-Петербурге за 2018-2022 гг. достоверно не изменились ($t=1,69$; $p=0,13$). Удельный вес сахарного диабета 2 типа, в том числе впервые выявленных случаев, в структуре заболеваемости составляет 89% ($t=19,8$; $p<0,05$).

2. У 38,2% больных раком поджелудочной железы манифестация сахарного диабета 2 типа происходит в течение 12 месяцев, предшествующих обращению за медицинской помощью. Характерным для данной группы пациентов является сочетание гипергликемии с нормальным индексом массы тела (медиана 22,2 кг/м²) и медианой возраста 57 лет ($p=0,01$).

3. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне рака поджелудочной железы снижение уровня концентрации панкреатической эластазы-1 (менее

200 мкг/г) является ранним проявлением заболевания: медиана уровня концентрации составила 187,8 мкг/г, что достоверно ниже, чем в группах сравнения (медианы 289 мкг/г и 275,6 мкг/г; $p=0,01$).

4. Использование предложенных клинических особенностей позволило установить диагноз рака поджелудочной железы II стадии у 3 (4,4%) человек, I стадии у 1 (1,4%) больного при обследовании 67 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При установлении диагноза ВВСД у пациентов старше 50 лет с нормальным или сниженным ИМТ, предъявляющих жалобы на снижение массы тела, рекомендовано проведение направленного обследования врачом-онкологом для исключения РПЖ.

2. В случае отсутствия инструментального подтверждения диагноза РПЖ у пациента с ВВСД старше 50 лет рекомендовано осуществлять наблюдение врачом-онкологом в рамках Ia клинической группы МЗ РФ.

3. При активном наблюдении рекомендовано дополнить стандартные обследования определением уровня панкреатической эластазы-1 один раз в 3 месяца. При снижении ее концентрации <200 мкг/г рекомендовано выполнение Эндо-УЗИ поджелудочной железы с целью исключения РПЖ малых размеров (до 1 см).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты могут служить основанием для дальнейшего исследования ВВСД, связанного с развитием РПЖ. Включение оценки уровня ПЭ-1 у больных с ВВСД в комплекс обследований позволит оценивать степень выраженности ЭНПЖ и необходимость дальнейшего обследования пациентов с целью исключения РПЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пономарев, П.А. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, №S3. – С. 61-62.
2. Моисеенко, В.Е. Анализ клинических характеристик пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, получивших медицинскую помощь в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 год / В.Е. Моисеенко, П.А. Пономарев, А.В. Павловский, Д.А. Гранов, Л.В. Кочорова, Н.И. Вишняков // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2022. – № 2. – С. 16-23. – doi: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23.
3. Пономарев, П.А. Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа в раннем выявлении рака поджелудочной железы: обзор литературы / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, С.А. Попов, А.С. Турлак, Д.А. Гранов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 41-54. – doi: 10.17816/pmj39341-54.
4. Пономарев, П.А. Анализ связи между впервые выявленным сахарным диабетом 2-ого типа и раком поджелудочной железы: ретроспективное исследование / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, Г.Р. Аванесян, А.Г. Манихас, Д.А. Гранов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – № 6. – С. 5-15. – doi: 10.17816/pmj4065-15.
5. Пономарев, П.А. Формирование групп риска как решение проблемы раннего выявления рака поджелудочной железы / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский // Злокачественные опухоли. – 2024. – №3s1. – С. 146.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РПЖ	– рак поджелудочной железы
ЗНО	– злокачественное новообразование
СД	– сахарный диабет
РАЭ	– Российская ассоциация эндокринологов
ПАПЖ	– протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ВВСД	– впервые выявленный сахарный диабет
ДНПЖ	– доброкачественные новообразования поджелудочной железы
ЭНПЖ	– экзокринная недостаточность поджелудочной железы
ПЭ-1	– панкреатическая эластаза-1
КГ	– контрольная группа
ИМТ	– индекс массы тела
ППТ	– площадь поверхности тела
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ТИАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия