

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени
академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ПОНОМАРЕВ

Павел Александрович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Моисеенко Владислав Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Эпидемиология рака поджелудочной железы	15
1.2 Патогенез рака поджелудочной железы	17
1.3 Клинические проявления рака поджелудочной железы	18
1.3.1 Болевой синдром	19
1.3.2 Снижение массы тела	20
1.3.3 Механическая желтуха и экзокринная недостаточность	21
1.3.4 Нарушения регуляции углеводного обмена.....	22
1.4 Современный взгляд на раннее выявление рака поджелудочной железы..	25
1.4.1 Лабораторные маркеры	25
1.4.2 Инструментальные методы диагностики	35
1.4.3 Анализ клинических и анамнестических особенностей	39
1.4.3.1 Влияние табакокурения.....	39
1.4.3.2 Влияние диеты и образа жизни	40
1.4.3.3 Хронический панкреатит	42
1.4.3.4 Влияние хронического стресса.....	43
1.4.3.5 Пол и возраст.....	43
1.4.3.6 Влияние факторов окружающей среды.....	44
1.4.3.7 Впервые выявленный сахарный диабет	46
Глава 2 МЕТОДОЛОГИЯ И БАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Общая характеристика работы	50
2.2 Ретроспективная часть исследования	52
2.2.1 Анализ статистических показателей	52
2.2.2 Определение клинических и лабораторных особенностей сахарного диабета 2 типа у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы	53

2.3	Перспективная часть исследования	55
2.3.1	Набор пациентов для направленного обследования	56
2.3.2	Направленное обследование пациентов перспективной части исследования	57
2.4	Методы статистической обработки результатов исследования	64
Глава 3	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
3.1	Результаты анализа статистических данных по злокачественным новообразованиям поджелудочной железы	65
3.2	Результаты анализа статистических данных по сахарному диабету	71
3.3	Результаты анализа клинических и лабораторных особенностей сахарного диабета 2 типа у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы	76
3.4	Результаты перспективной части исследования	92
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
	ВЫВОДЫ	108
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	110
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	111
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112
	ПРИЛОЖЕНИЯ	155
	Приложение А (справочное). Акт о внедрении результатов научного исследования в практику ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ	155
	Приложение Б (справочное). Акт о внедрении результатов научного исследования в практику ГБУЗ «ЛОКБ»	156
	Приложение В (справочное). Акт о внедрении результатов научного исследования в практику СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32»	157

Приложение Г (справочное). Акт о внедрении результатов научного исследования в практику СПБ ГБУЗ «Центр амбулаторной онкологической помощи Петроградского района»	158
Приложение Д (справочное). Описание критерия «Т» в классификации РПЖ по стадиям в соответствии с TNM (8-е издание, 2017 г.)	159
Приложение Е (справочное). Описание критерия «N» в классификации РПЖ по стадиям в соответствии с TNM (8-е издание, 2017 г.)	160
Приложение Ж (справочное). Описание критерия «M» в классификации РПЖ по стадиям в соответствии с TNM (8-е издание, 2017 г.)	161
Приложение З (справочное). Критерии для установления диагноза сахарный диабет 2 типа, согласно рекомендации Российской ассоциации эндокринологов	162
Приложение И (справочное). Карта изучения больного с установленным диагнозом РПЖ, страдающего сахарным диабетом 2 типа.....	163
Приложение К (справочное). Карта больного сахарным диабетом 2 типа с впервые установленным диагнозом	164

ВВЕДЕНИЕ

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 sporadического 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-PAC», 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 исследования

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.

Продemonстрировано 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 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.

Публикации

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (отрасль науки – Медицинские науки) и направлениям исследования: пункт № 1 «Осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма», пункт № 3 «Разработка и совершенствование

программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний.

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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака поджелудочной железы

Среди всех онкологических заболеваний РПЖ по частоте выявления занимает 12-е место. По данным мировой статистики, в 2022 году зарегистрировано 510 566 новых случаев, что соответствует 2,6% среди всех выявленных ЗНО. По оценкам популяционного регистра «Globocan» от злокачественных образований ПЖ скончались 467 005 человек, что эквивалентно 4,8% в структуре смертности от онкопатологии (Bray F. et al., 2024).

В Российской Федерации в 2023 году диагноз РПЖ был впервые установлен у 19 715 больных. Заболеваемость среди мужского населения составила 3,0%, среди женщин – 2,8%. Отмечается ежегодная тенденция к росту заболеваемости РПЖ, в период с 2013 по 2023 год среднегодовой темп прироста составил 1,85%. Кумулятивный риск развития РПЖ, по оценкам регистра онкологических заболеваний России, составил 1,06% у мужчин и 0,65% у женщин. В 2023 году от данной нозологии в РФ умерли 20 831 человек. Смертность составила 7,3% среди всех ЗНО, среднегодовой темп прироста этого показателя в период с 2013 по 2023 год составил 2,24%. В Санкт-Петербурге диагноз РПЖ в 2023 году был установлен 949 больным, умерло 1 096 больных (Каприн А.Д. и соавт., 2024).

Основным морфологическим типом ЗНО ПЖ является протоковая аденокарцинома, которая составляет до 90% всех случаев заболевания (Hidalgo M. et al., 2015; Patel N. et al., 2020). Данная нозология характеризуется одним из наиболее неблагоприятных прогнозов, что во многом обусловлено выявлением на поздних стадиях, несмотря на развитие и совершенствование диагностических возможностей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) (Mizrahi J.D. et al., 2020; Stoffel E.M. et al., 2023). Высокие показатели смертности от РПЖ связаны с биологическими особенностями опухоли (Ho W.J. et al., 2020; Ruze R. et al., 2023).

Долгое время пятилетний порог выживаемости переступали не более 5% больных, а медиана продолжительности жизни составляла 10-18 месяцев (Патютко Ю.И. и соавт., 1998; Михайлов И.В. и соавт., 2014).

Улучшить показатели выживаемости удалось за счет совершенствования подходов в лечении РПЖ, в том числе благодаря внедрению новых методик: малоинвазивной хирургии и регионарной внутриартериальной химиоперфузии, которая дала возможность применения более агрессивных схем лекарственного лечения (Kolbeinsson H.M. et al., 2023).

Однако, радикальное лечение возможно лишь у 15% пациентов, вследствие преобладания больных с III-IV стадиями процесса, характеризующихся местным распространением и/или вторичным поражением других органов (Гранов Д.А. и соавт. 2015; Хатьков И.Е., 2019; Søreide K. et al., 2023). Запущенность заболевания на момент начала диагностических мероприятий и несвоевременное обращение за медицинской помощью приводит к тому, что до 70% больных умирают в течение первого года после установления онкологического диагноза (Leowattana W. et al., 2023).

Развитие и внедрение современных диагностических методов в практическую деятельность, на сегодняшний день, не привело к улучшению показателей раннего выявления этой патологии (Stoffel E.M. et al., 2023). Удельный вес впервые установленных IV стадий для РПЖ, составляет почти 60%, что превышает аналогичные показатели для большинства ЗНО в РФ (Каприн А.Д. и соавт., 2024). Применение инструментальных методов, позволяющих достоверно определить наличие РПЖ, зачастую происходит только с появлением известной клинической картины, которая свидетельствует о поздней стадии заболевания на момент начала обследования: механическая желтуха, хронический болевой синдром и снижение массы тела (Stoffel E.M. et al., 2019).

Вследствие отсутствия выраженных клинических и лабораторных признаков на начальных этапах болезни, количество пациентов с впервые выявленными I и II стадиями ЗНО ПЖ остается на низком уровне: в 2019 году

их удельный вес составил 6,6% и 15,2%, соответственно (Моисеенко В.Е. и соавт., 2021).

Формирование подходов к раннему выявлению РПЖ позволит добиться улучшения результатов лечения и показателей выживаемости, а также снижения экономического бремени, в случае оказания помощи больным с начальными стадиями заболевания (Моисеенко В.Е. и соавт., 2021; Kenner B.J. et al., 2017; Kanno A. et al., 2019; Singhi A.D. et al., 2019; Archibugi L. et al., 2023).

1.2 Патогенез рака поджелудочной железы

Этиопатогенез РПЖ многогранен, и в настоящее время нет полного представления о развитии этого процесса. У 10% больных развитие заболевания связано с наличием наследственных синдромов: Линча, Пейтц-Еггерса, синдромом наследования рака молочной железы и яичников, который связан с мутациями в генах BRCA. У остальных пациентов РПЖ носит спорадический характер (Raimondi S. et al., 2009; Duell E.J. et al., 2012; Wolpin B.M. et al., 2012).

К предраковым заболеваниям относятся: панкреатические интраэпителиальные неоплазии (ПанИН – Pancreatic Intraepithelial Neoplasia, PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО – Intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMNs) и муцинозные кистозные опухоли. Развитие злокачественного процесса начинается с возникновения первой драйверной мутации (Khan M.A.A. et al., 2017; Ansari D. et al., 2018). В процессе трансформации эпителия ПЖ происходит накопление мутаций ключевых генов, из которых инициальной, в большинстве случаев, является мутация в гене KRAS. Затем развиваются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2. Одна из особенностей РПЖ состоит в том, что злокачественные клетки обретают способность метастазировать на ранних этапах канцерогенеза (Makohon-Moore A., 2016; Pandit S. et al., 2019). Известно, что протоковые клетки могут

трансдифференцироваться в ацинарные клетки в нормальных условиях в качестве компенсаторно-регенераторного процесса для поддержания надлежащей функции ПЖ. Между тем, высокопластичные ацинарные клетки также могут быть превращены в протоковые клетки при стимуляции воспалительными макрофагами. В случае наличия онкогенной мутации KRAS, за которой следует усиленная передача сигналов EGFR и последовательная инаktivация генов, подавляющих развитие опухоли, таких как: CDKN2A, TP53, BRCA2 и SMAD4, возможно образование карциномы *in situ*. KRAS усиливает провоспалительную сигнализацию в макрофагах и секрецию воспалительных цитокинов в микроокружение. Макрофаги активируют звездчатые клетки ПЖ и изменяют их морфологию на ассоциированные с раком фибробласты (cancer-associated fibroblast – CAF), которые усиливают десмопластическую реакцию. Кроме того, CAF могут активировать иммуносупрессивные В-клетки, T-regs и клетки TH17. Нарушения клеточного цикла, процессов репарации ДНК, апоптоза и метаболизма в иммуносупрессивном микроокружении способствуют развитию ПАПЖ (Ruze R. et al., 2023).

1.3 Клинические проявления рака поджелудочной железы

Ранние стадии РПЖ характеризуются латентным течением и отсутствием патогномоничных симптомов. Вследствие этого пациенты обращаются за медицинской помощью в основном при развитии механической желтухи, абдоминального болевого синдрома и выраженной потери массы тела, что, как правило, свидетельствует о поздней стадии заболевания. (Kamisawa T. et al., 2016). В результате до 85% больных на момент установления онкологического диагноза не могут получить радикального лечения из-за местной распространенности опухоли, наличия отдаленных метастазов и неудовлетворительного соматического статуса больного (Keane M.G. et al., 2014).

1.3.1 Болевой синдром

Одним из ярких клинических проявлений РПЖ является болевой синдром, который занимает 3 место по распространённости после снижения массы тела и механической желтухи (Koulouris A.I. et al., 2017). Он встречается у половины пациентов на момент выявления заболевания и практически у всех больных в терминальной стадии. Его наличие зачастую говорит о запущенности онкологического процесса (Геворкян Т.Г., Файнштейн И.А., 2017).

Более 80% страдающих РПЖ, предъявляют жалобы на умеренные или сильные болевые ощущения (Sanfey H. et al., 1983; Westermann A. et al., 2019). Интенсивность боли оценивается при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (Новикова Г.А., Осипова Н.А., 2007; Камарли З.П. и соавт., 2013).

Считается, что болевой синдром при РПЖ возникает за счет двух механизмов: периневральной инвазии с распространением злокачественных клеток по нервным сплетениям и повышения внутрипротокового давления за счет обтурации протока ПЖ по мере роста опухоли (Hirai I. et al., 2002; Ceyhan G.O. et al., 2009; Barreto S.G., Saccone G.T., 2012; Demir I.E. et al., 2013; Dobosz L. et al., 2016; Lahoud M.J. et al., 2016; Koulouris A.I. et al., 2017).

Для РПЖ характерна боль в эпигастральной области, зачастую опоясывающего характера. Она может сохраняться круглосуточно и усиливаться в ночные часы. Для ее купирования, нередко, требуется введение наркотических анальгетиков (Циммерман Я.С., 2015).

Плохо контролируемая боль ведет к уменьшению потребления калорий, ухудшению качества сна, ограничению трудовой и социальной активности. Адекватность лечения болевого синдрома существенно влияет на возможность проведения химиотерапии и ее переносимость пациентом (Coveler A.L. et al., 2021).

1.3.2 Снижение массы тела

По мере развития заболевания начинает снижаться аппетит, вплоть до анорексии и кахексии (Василенко В.Х. и соавт., 1984; de Matos-Neto E.M. et al., 2015). Кахексия характеризуется потерей веса и саркопенией, повышенной утомляемостью и слабостью, снижением аппетита и ранним ощущением сытости (Poulia K.A. et al., 2020). Диагностические критерии кахексии при РПЖ включают непроизвольную потерю веса более 5% от обычного веса пациента или потерю веса более 2% у лиц с исходным индексом массы тела (ИМТ) менее 20 кг/м^2 в течение шести месяцев (Mueller T.C. et al., 2014; Baracos V.E. et al., 2018). До 85% пациентов с РПЖ предъявляют жалобы на снижение массы тела, при этом в терминальной стадии болезни средняя потеря веса может достигать 25% от исходного (Guan M. et al., 2017).

Кроме того, большое значение в потере веса при ЗНО принадлежит саркопении – снижению мышечной массы. Для этого синдрома характерны низкие показатели при динамометрии, потеря мышечной массы и физической активности (Cruz-Jentoft A.J. et al., 2019). Качественную и количественную оценку изменений возможно провести с помощью антропометрических измерений, которые включают в себя: измерение площади мышц средней части плеча (при норме $>32 \text{ см}^2$ для мужчин и $>18 \text{ см}^2$ для женщин), с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и определение индекса скелетных мышц конечностей (при норме: у мужчин $>7,26 \text{ кг/м}^2$, у женщин $>5,45 \text{ кг/м}^2$), с помощью МСКТ, оценку индекса скелетно-мышечной массы поясничного отдела (пороговый уровень для мужчин $55 \text{ см}^2/\text{м}^2$, для женщин $39 \text{ см}^2/\text{м}^2$), а также, с помощью биоэлектрического импеданса определение индекса безжировой массы тела, без учета костной массы (у мужчин $>14,6 \text{ кг/м}^2$, у женщин $>11,4 \text{ кг/м}^2$) (Fearon K. et al., 2011).

Кахексия и саркопения связаны с худшим прогнозом и, следовательно, оказывают негативное влияние на показатели общей выживаемости (Aoyagi T. et al., 2015).

1.3.3 Механическая желтуха и экзокринная недостаточность

Возникновение у больного РПЖ механической желтухи зачастую указывает на местное распространение опухоли с вовлечением дистальной части общего желчного протока (Ferri M.J. et al., 2016). По данным зарубежных авторов, показатель общего билирубина, превышающий 150 мкмоль/л до хирургического вмешательства, является независимым неблагоприятным прогностическим фактором как для выживаемости без прогрессирования, так и для общей выживаемости у пациентов с желтухой обструктивного генеза (Shen Z. et al., 2020). В литературе представлены данные о возможном возникновении желтухи при ранних стадиях РПЖ, в т.ч. при ВПМО, что может быть обусловлено обструкцией общего желчного протока вязким муцином или его компрессией, вследствие размеров образования (Machado N.O. et al., 2015; Jabłoska B. et al., 2021).

Кроме изменения цвета кожных покровов, пациент может предъявлять жалобы на кожный зуд, потемнение мочи и обесцвечивание кала, при этом пальпаторно возможно обнаружить безболезненный увеличенный желчный пузырь (симптом Курвуазье–Терье) (Губергриц Н.Б. и соавт., 2007). Механическая желтуха может осложняться холангитом, появлением признаков общей интоксикации и печеночной недостаточности, которые сопровождаются болью в правом подреберье. На фоне механической желтухи развиваются мальдигестия и мальабсорбция, появляется диарея с выделением большого количества неоформленных каловых масс серого цвета, содержащих значительное количество нерасщепленного жира, с резко зловонным запахом (панкреатический стул), что является проявлением экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ) (Циммерман Я.С., 2015).

ЭНПЖ определяется как недостаточная секреция ферментов ПЖ и бикарбоната для поддержания нормального пищеварения (Dominguez-Muñoz J.E., 2018). По разным оценкам распространенность ЭНПЖ среди больных РПЖ

составляет от 32 до 47% (Halle-Smith J.M. et al., 2023; Hartman V. et al., 2023). По данным систематического обзора, в исследованиях, посвященных этому вопросу, маркером наличия у больного ЭНПЖ являлся сниженный уровень панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) (Tseng D.S.J. et al., 2016). Широкая распространённость ЭНПЖ оказывает существенное влияние на качество жизни и выживаемость больных РПЖ (Powell-Brett S. et al., 2021).

1.3.4 Нарушения регуляции углеводного обмена

По данным международной ассоциации панкреатологов (International Association of Pancreatology, IAP), РПЖ может проявляться развитием нарушения толерантности к глюкозе (предиабет) или СД (Hart P.A. et al., 2016; Sharma A. et al., 2018).

Больные могут предъявлять характерные жалобы на полидипсию, полиурию и слабость, а при поражении органов мишеней – на ухудшение зрения и парестезии. Диагностика расстройств углеводного обмена основывается на результатах лабораторного исследования метаболизма глюкозы (Huxley R. et al., 2005). В зарубежных странах диагноз СД устанавливается на основании критериев, рекомендованных Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, 2020). В Российской Федерации применяются критерии, рекомендованные РАЭ (Приложение Г) (Дедов И.И. и соавт., 2025). Предиабет выявляется только при проведении глюкозотолерантного теста, поскольку уровень глюкозы в крови натощак сохраняется в пределах нормальных значений (American Diabetes Association, 2020).

СД, ассоциированный с развитием РПЖ, имеет сходную клиническую картину с СД 2 типа, однако, они представляют собой отдельные виды расстройств углеводного обмена (Лебедева А.Н. и соавт., 2013). На фоне ПАПЖ формируется мальдигестия, которая закономерно сопровождается инсулиновой

недостаточностью (Schrader H. et al., 2009; Hart P.A. et al., 2016; Dominguez-Muñoz J.E., 2018). Нарушение процессов пищеварения в проксимальных отделах тонкой кишки приводит к снижению выделения инкретина и неадекватной глюкозозависимой секреции инсулина, реализуемой через глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). ГИП и ГИП-1 вырабатываются в тонкой кишке К- и L-клетками, соответственно. Через воздействие на них дипептидилпептидазы-4 происходит усиление секреции инсулина глюкозозависимым образом. (Тарасова Ж.С. и соавт., 2020). Для СД 2 типа характерны недостаточное выделение ГИП-1 и устойчивость к ГИП. При развитии ПАПЖ реакция секреции инсулина в поздней фазе на ГИП снижается, однако, чувствительность к ГИП-1, по данным некоторых авторов, остается неизменной (Тарасова Ж.С. и соавт., 2020; Hart P.A. et al., 2016).

Резистентность к инсулину и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к повышению уровня циркулирующих инсулиноподобных факторов роста (insulin-like growth factor, IGF), что, по данным некоторых авторов, лежит в основе развития СД при РПЖ (Bergmann U. et al., 1995; Suzuki H. et al., 2008). Согласно данным D.K. Andersen et al., это обусловлено хроническим воздействием сверхфизиологических уровней инсулина на некоторые участки экзокринной части ПЖ, что приводит к активации рецептора к IGF-1 (IGF-1R) (Andersen D.K. et al., 2017). Повышенное потребление панкреатоцитами глюкозы, в результате компенсаторной гиперинсулинемии, приводит к избыточному накоплению конечных продуктов гликирования. Это усиливает окислительный стресс и нарушает регуляцию активирующих факторов транскрипции (ядерный фактор- κ B, AP-1 и EGR-1), что играет важную роль в развитии и прогрессировании опухоли (Bergmann U. et al., 1995; Li D., 2012). В экспериментах показано, что окислительный стресс ингибирует эффекты инсулина на жировую ткань, что в свою очередь интенсифицирует липолиз. Это приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную систему. СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности, а также подавляют тормозящее действие

инсулина на глюконеогенез. СЖК, конкурируя с субстратом в цикле «глюкоза – жирные кислоты», препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Известно, что адипоциты, помимо регуляции высвобождения жирных кислот, отвечают за регуляцию гормонов и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и резистин, которые могут способствовать неоангиогенезу, прогрессированию опухоли и метастазированию (Gopaul N.K. et al., 2001; Ogihara T. et al., 2004; Bastard J.P. et al., 2006; Li D., 2012). Инсулин регулирует биодоступность IGF, снижая выработку печенью IGF-связывающих белков. Гиперинсулинемия ведет к чрезмерной активности IGF-1, который обладает митогенным и антиапоптотическим действием. Кроме того, сигнальная трансдукция, опосредованная IGF-1, увеличивает пролиферацию, инвазию и экспрессию медиаторов ангиогенеза (Ohmura E. et al., 1990; Bergmann U. et al., 1995; Stoeltzing O. et al., 2003; Zeng H. et al., 2003).

Зарубежные специалисты сообщают о том, что СД у больных РПЖ чаще диагностировался в течение 3 лет, предшествующих установлению онкологического диагноза (Chari S.T. et al., 2008). Ввиду трудностей дифференциальной диагностики между типами СД на этапе первичного обращения, в большинстве случаев, больным РПЖ, имеющим нарушения углеводного обмена, устанавливают диагноз СД 2 типа (Woodmansey C. et al., 2017). Это подтверждается результатами метаанализа, в который вошли данные 9220 человек: пациенты с анамнезом СД 2 типа менее 4 лет имели на 50% больший риск выявления РПЖ по сравнению с больными, длительно страдающими СД 2 типа (ОШ 2,1 против 1,5; $p=0,005$) (Gupta S. et al., 2006).

Возникновение СД в случае развития ПАПЖ, происходит вследствие замещения нормальной паренхимы ПЖ опухолевой тканью, на основании чего данный диабет следует относить к СД 3с типа после установления диагноза РПЖ, как причины развития нарушений регуляции углеводного обмена (Ewald N. et al., 2011; Rickels M.R. et al., 2012).

1.4 Современный взгляд на раннее выявление рака поджелудочной железы

1.4.1 Лабораторные маркеры

В настоящее время основным маркером, который активно используется в лабораторной диагностике РПЖ, является углеводный антиген СА 19-9. Это сиалированная форма антигена Льюиса-А, представляющий собой тетрасахарид, который прикрепляется к О-гликанам на поверхности клеток (Еремина Е.Ю., 2011; Fateh-Moghadam A., Stieber P., 1993; Wu J.T., 2002; Greg L. et al., 2003; O'Neill R.S., Stoita A., 2021). По разным оценкам его чувствительность составляет 70-80% при пороговом значении 37 Ед/мл, а специфичность до 90% (Еремина Е.Ю., 2011; Wu J.T., 2002; Greg L. et al., 2003; Perkins G.L. et al., 2003). По данным метаанализа 2013 года, проведенного Poruk et al., в который вошли результаты 94 исследований, включающих 3 285 больных РПЖ и 1882 пациента с доброкачественными заболеваниями ПЖ: для онкомаркера СА 19-9 средняя чувствительность составила 78,2% (95% ДИ 76,1-80,2%), средняя специфичность – 82,8% (95% ДИ 79,9-85,3%) (Poruk K.E. et al., 2013). По разным оценкам, от 3% до 10% населения не имеет антигена Льюиса-А, вследствие дефицита фермента фукозилтрансферазы, что приводит к отсутствию выработки СА 19-9, даже при наличии РПЖ (Scarà S. et al., 2015; Guo M. et al., 2017; Liu C. et al., 2020). Уровень СА19-9 может быть повышен при развитии других ЗНО органов ЖКТ, а также при панкреатите, циррозе печени и холестазе. Этот факт нашел отражение в результатах крупного корейского исследования, в котором уровень СА 19-9 был определен у 70 940 бессимптомных участников. Среди 1 063 пациентов с высоким уровнем СА 19-9 выявлено 15 человек с ЗНО, однако диагноз РПЖ был установлен только у 4 из них, в то время как, у 11 человек диагностированы ЗНО других локализаций. По данным исследователей, положительная прогностическая ценность онкомаркера СА 19-9 для выявления РПЖ составила 0,9% в бессимптомной популяции (Kim J.E. et al., 2004). Таким образом, нецелесообразно

определять уровень опухолевого маркера СА19-9 в сыворотке крови для раннего выявления РПЖ ввиду недостаточной специфичности и высокой вероятности ложноположительных результатов (Kim J.E. et al., 2004; Poruk K.E. et al., 2013; Wu E. et al., 2013; Swords D.S. et al., 2016).

Для повышения диагностической эффективности СА 19-9 можно определять с другими потенциальными биомаркерами РПЖ (Liu J. et al., 2012; Kaur S. et al., 2017).

R.S. O'Neill et A. Stoita в 2021 году подготовили обзор более 300 лабораторных показателей, которые возможно использовать для диагностики РПЖ (O'Neill R.S., Stoita A., 2021). Сыворотка крови является наиболее часто используемым материалом для анализа из-за простоты получения и низкого риска для пациента (Pan S. et al., 2011). Одним из потенциальных онкомаркеров является раковый эмбриональный антиген (РЭА), его предполагаемая диагностическая ценность обусловлена тем, что этот гликопротеин, обычно не вырабатывается в больших количествах после рождения, а повышение его уровня возможно при развитии ЗНО (Hall C. et al., 2019). По данным исследования К.Е. Poruk et al., средняя чувствительность РЭА для РПЖ составила 44,2% (95% ДИ 38,5-50%), средняя специфичность – 87,5% (95% ДИ 82,5-91,2%) (Poruk K.E. et al., 2013). Согласно результатам метаанализа 2018 года, который включал 13 исследований с участием 4 537 здоровых человек и 1 277 пациентов с диагнозом РПЖ, СА 19-9 показал более высокую чувствительность по сравнению с РЭА (коэффициент чувствительности =1,54), а также более высокую площадь под кривой (Area Under Curve – AUC), коэффициент которой составил 1,24 (Xing H. et al., 2018).

Имеются публикации, в которых сообщается о высокой корреляции уровней СА 242 и СА 19-9 у больных РПЖ. СА 242 – это углеводный антиген, имеющий в своей структуре сиаловую кислоту (Haglund C. et al., 1989; Kuusela P. et al., 1991; Dong D. et al., 2018). В метаанализе 2015 года, который включал 21 исследование с участием 3 497 человек, чувствительность СА 242 для выявления РПЖ

составила 67,8%, специфичность – 83%, а в сочетании с СА 19-9 чувствительность составила 90% (Zhang Y. et al., 2015).

Остеонектин – это гликопротеин, играющий роль в развитии ПАПЖ, он способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток (Rossi M.K. et al., 2016). Данные о применении остеонектина в диагностике РПЖ ограничены. В небольшом проспективном исследовании сообщалось о значительном повышении уровня остеонектина в сыворотке крови у пациентов с РПЖ по сравнению с контрольной группой, а уровень остеонектина в плазме крови более 100 нг/мл при анализе кривой рабочей характеристики приемника (receiver operating characteristic – ROC) приводил к AUC 86% для прогнозирования РПЖ (Papanagiotou A. et al., 2018).

В ацинарных клетках ПЖ присутствуют белки семейства REG, которые участвуют регенерации островков Лангерганса. По данным некоторых авторов, белки REG1 β и REG4 играют роль в развитии ЗНО ПЖ (Wu H. et al., 2000; Li Q. et al., 2016). REG1 β был впервые изучен в 2013 году, авторами исследования было отмечено его значительное повышение в сыворотке крови у пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми участниками и пациентами с доброкачественными заболеваниями ПЖ (Faca V.M. et al., 2008; Makawita S. et al., 2013). REG4 действует как антиапоптотический фактор через сигнальный путь Akt. Его уровень может повышаться в сыворотке крови у больных РПЖ (Bishnupuri K.S. et al., 2006; Takehara A. et al., 2006). Гиперэкспрессия REG4 может наблюдаться и при развитии ЗНО других органов ЖКТ (Violette S. et al., 2003; Oue N. et al., 2005). По оценкам некоторых авторов, при анализе AUC для REG4 отмечались более высокая специфичность и чувствительность, чем у СА19-9, однако данные представленные в литературе носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения ценности этого маркера в раннем выявлении РПЖ (Takayama R. et al., 2010; Saukkonen K. et al., 2018).

В зарубежных источниках сообщалось о выделении синколлина (syncollin, SYCN) из панкреатического сока больных РПЖ. SYCN экспрессируется в ацинарных клетках ПЖ на люминальной поверхности гранулярной мембраны,

способствует концентрации и созреванию зимогенов, а также регулирует экзоцитоз (Antonin W. et al., 2002; Kalus I. et al., 2002; Grønberg M. et al., 2004). В 2013 году было установлено, что уровень SYCN в сыворотке крови пациентов с ПАПЖ значительно выше, чем у здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями. В сочетании с биомаркерами REG1 β и СА 19-9 в сыворотке крови он показал среднюю AUC 0,895 при выявлении пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (Makawita S. et al., 2013).

Ингибитор пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor – TFPI) – это ингибитор сериновых протеиназ типа Кунитца в плазме, который контролирует инициацию коагуляции, а также участвует в развитии ЗНО (Lwaleed B.A., Bass P.S., 2006). По данным S. Balasenthil et al., диагностическая панель, состоящая из маркеров TFPI/тенасцин-С)/СА 19-9 повысила эффективность выявления РПЖ во всех группах пациентов на ранних стадиях, в том числе при дифференциации стадий IA/IB/IIA, IIB. В группе больных без диабета и панкреатита в анамнезе, потенциальная диагностическая значимость для раннего выявления ПАПЖ составила AUC 0,87 (95% ДИ=0,77-0,95) для стадии I / IIA; AUC 0,93 (95% ДИ=0,87-0,98) для стадии IIB и статистически значимую AUC 0,89 (95% ДИ=0,82-0,95) для всех ранних стадий (p=0,03) (Balasenthil S. et al., 2017).

По данным M. Pollak, IGF1R-опосредованное инициирование сигнальной трансдукции активирует внутриклеточные сигнальные пути, в том числе mTOR, Ras/Raf/активируемую митогеном протеинкиназу (Pollak M., 2008). Белок, связывающий IGF (IGF binding protein – IGFBP), является конечным рецептором инсулина и ингибирует активность IGF (Mohan S., Baylink D.J., 2002). Wolpin et al., продемонстрировали, что низкий уровень IGFBP-1 в плазме крови повышает риск развития РПЖ (Wolpin B.M. et al., 2007). В исследовании 2016 года, заявлено о возможной пользе определения IGFBP-2 и IGFBP-3 для выявления РПЖ на ранней стадии (Yoneyama T. et al., 2016). Однако, Z.W. Kendrick et al. показали, что определение IGFBP-2 нецелесообразно, ввиду

низкой чувствительности (Kendrick Z.W. et al., 2014). По результатам исследования, проведенного R.Z. Stolzenberg-Solomon et al., не обнаружено связи между риском РПЖ и уровнями IGF-1 (ОШ=0,67; 95% ДИ 0,37-1,21; $p=0,17$) и IGF-2 (ОШ=0,70; 95% ДИ 0,38-1,27; $p=0,12$) в плазме крови, а также соотношением между уровнем IGF-1 и IGFBP-3 (ОШ=0,85; 95% ДИ 0,50-1,46; $p=0,54$) (Stolzenberg-Solomon R.Z. et al., 2004; Wolpin B.M. et al., 2007).

K.F. Kuhlmann et al., в 2007 году изучили диагностическую ценность определения уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР) при РПЖ. Положительное и отрицательное соотношение вероятностей для ММР-7 в плазме составило 3,35 и 0,52, соответственно. При произвольном пороговом значении 1,5 нг/мл в плазме крови, положительная и отрицательная прогностическая ценность составила 83% и 57%, соответственно. AUC операционного риска для ММР-7 составила 0,73 (95% ДИ 0,63-0,84), а для СА 19-9 – 0,75 (95% ДИ 0,64-0,85). Совместная оценка ММР-7 и СА 19-9 дала 100% положительного прогностического значения (Kuhlmann K.F. et al., 2007). Н.Д. Park et al., в 2012 году предложили диагностическую панель для РПЖ, включающую определения уровня СА 19-9, ММР-7 и Катепсина-Д. Чувствительность и AUC данной панели для диагностики РПЖ составили 88% и 0,9, соответственно (Park H.D. et al., 2012). Определение уровня экспрессии ММР-7 может стать одним из потенциальных маркеров в диагностике РПЖ (Kahlert C. et al., 2014).

Муцины – это семейство гликопротеинов, которые покрывают поверхность эпителиальных клеток органов ЖКТ (Reid C.J., Harris A., 1998; Wang S. et al., 2020). В нормальной ткани ПЖ экспрессируется ряд муцинов: MUC1, MUC5B, MUC6, MUC11, MUC12, MUC17, MUC20 и MUC21, в то время как другие представители семейства муцинов обычно не обнаруживаются (Balagué C. et al., 1994; Balagué C. et al., 1995; Williams S.J. et al., 1999; Gum J.R. Jr. et al., 2002; Higuchi T. et al., 2004; Itoh Y. et al., 2008; Wang S. et al., 2020). По данным некоторых авторов, муцины играют роль в развитии РПЖ, способствуя метастазированию и формированию химиорезистентности. Согласно результатам крупного метаанализа: MUC4, MUC5AC и MUC16 могут выступать в роли

биомаркеров для диагностики РПЖ (Kaur S. et al., 2013; Wang S. et al., 2021). По оценкам T. Yue et al., при определении уровня СА 19-9 в сочетании с MUC5AC и MUC16 повышается его чувствительность и достигается 100% специфичность в отношении ПАПЖ (Yue T. et al., 2011). По данным D.V. Gold et al., MUC5AC является специфическим видом муцина, на который реагирует моноклональное антитело РАМ-4, что может быть использовано для раннего выявления РПЖ (Gold D.V. et al., 1994; Gold D.V. et al., 2001; Gold D.V. et al., 2007). В работе D.V. Gold et al., чувствительность РАМ4 для диагностики ПАПЖ составила 84% (Gold D.V. et al., 2013). Антиген для РАМ4 отсутствует в нормальной ткани ПЖ и у пациентов с доброкачественными новообразованиями, что делает его потенциальным маркером в раннем выявлении РПЖ (Shi C. et al., 2014).

Аминопептидаза N (aminopeptidase N – APN) – это связанная с мембраной металлопротеиназа, она играет роль в процессах пролиферации, инвазии и ангиогенеза злокачественных неоплазм. Ее гиперэкспрессия может отмечаться при различных ЗНО (Bhagwat S.V. et al., 2001; Curnis F. et al., 2002; Kido A. et al., 2003). По данным L. Pang et al., концентрация APN в сыворотке крови у пациентов с ПАПЖ была значительно выше, чем в контрольной группе (медиана 44,6 Ед/мл, межквартильный размах 22,4-59,3 против медианы 9,9 Ед/мл, межквартильный размах 7,4-13,7; $p < 0,001$). В пилотном исследовании оптимальный диагностический порог для APN составил 16,8 Ед/мл (AUC: 0,904, 95% ДИ 0,872-0,936) чувствительность 84,3% и специфичность 88,2% (Pang L. et al., 2016).

Аполипопротеины (АПО), которые вырабатываются в печени и кишечнике, действуют как переносчики липидов и выступают в качестве лигандов для рецепторов клеточных мембран, кофакторов ферментов и структурных компонентов липопротеинов (Terentes-Printzios D. et al., 2010). Некоторые АПО играют роль в развитии злокачественных неоплазий, а сывороточные АПО-А2, АПО-С1, АПО-С2 и АПО-Е имеют диагностическое и прогностическое значение для РПЖ (Takano S. et al., 2008; Xue A. et al., 2012). В зарубежной литературе представлены данные о том, что АРОА2, в частности АРОА2-АТQ/АТ, позволяют

отличить больных с ранней стадией РПЖ от здоровых людей, а также выявить пациентов с высоким риском развития ЗНО ПЖ (Honda K. et al., 2015). По результатам проспективных исследований АПО возможно использовать для раннего выявления РПЖ при сочетании с другими биомаркерами (Honda K. et al., 2019; Sato Y. et al., 2020).

Чувствительность и специфичность сывороточного АРО-Е составляют 76% и 71%, соответственно. J. Chen et al., рекомендуют определять уровень АРО-Е в сочетании с другими биомаркерами для повышения специфичности в отношении ПАПЖ (Chen J. et al., 2013). В диагностической панели для РПЖ, которая включает ингибитор тяжелой цепи интер-альфа-трипсина НЗ (ITIN3), АРОА1, АРОЛ1 и СА 19-9, X. Liu et al. получили общую чувствительность и специфичность 95% и 94%, соответственно (Liu X. et al., 2017).

В процессе канцерогенеза РПЖ участвует фактор дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor-15 – GDF-15) (Bootcov M.R. et al., 1997; Fairlie W.D. et al., 2001; Kempf T. et al., 2007; Skipworth R.J. et al., 2010). По результатам метаанализа 2018 года, в который вошли данные 2 826 пациентов, чувствительность GDF-15 составила 80%, специфичность – 88%, диагностическое отношение шансов (diagnostic odds ratio – DOR) – 24,57, что выше, чем у СА 19-9 (DOR=17,76). Кроме того, AUC для GDF-15 при диагностике РПЖ составила 0,894, что незначительно выше, чем у СА 19-9 (Yang Y. et al., 2018).

Белок эотаксин, участвующий в привлечении эозинофилов в очаги воспаления, также играет роль в развитии ЗНО ПЖ (Gutierrez-Ramos J.C. et al., 1999). В одноцентровом исследовании 2005 года, определение уровня белка эотаксина в сыворотке крови в сочетании с фактором роста гепатоцитов, моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 и CXCL10 позволило отличить больных РПЖ от здоровых людей с чувствительностью 85,7% и специфичностью 92,3% (Zeh H.J. et al., 2005).

M. Tobí et al., сообщали об обнаружении моноклонального антитела Аднаб-9 в кале у пациентов с ПАПЖ. По оценкам авторов, этот маркер имеет

чувствительность 80% и специфичность 87% для выявления РПЖ (Tobi M. et al., 2001; 2013).

Рибонуклеиновые кислоты (РНК), которые имеют более 200 нуклеотидов и не транслируются в белки, относятся к группе длинных некодирующих РНК (long non-coding ribonucleic acid – lncRNA). Ранее считалось, что они оказывают минимальное влияние на биологию клетки (Cabili M.N. et al., 2011). Последние данные свидетельствуют о том, что lncRNA участвуют в модификации хроматина, транскрипции генов, посттрансляционной модификации и регуляции внутриклеточных сигнальных путей (McDonel P., Guttman M., 2019). Они играют роль в росте опухоли посредством участия во внутриклеточных сигнальных путях (Chi Y. et al., 2019). В 2020 году опубликовано исследование, в котором использовался анализ профиля lncRNA внеклеточных везикул с помощью секвенирования у пациентов с диагнозом РПЖ. При помощи машинных алгоритмов опорных векторов для обнаружения d-сигнатуры для восьми различных lncRNA, авторам удалось достичь AUC 0,949 при выявлении РПЖ на I/II стадии, однако требуется дальнейшее исследование для определения диагностической ценности lncRNA (Yu S. et al., 2020).

Активно обсуждается роль различных типов микроРНК (microRNA, miR) в качестве диагностических маркеров в отношении ПАПЖ. Это некодирующие последовательности РНК длиной 20-25 нуклеотидов, они способны регулировать экспрессию генов и влиять на биологические функции некоторых неоплазм (Baradaran B. et al., 2019). В качестве образцов для выделения этих белковых структур могут выступать сыворотка крови и панкреатический сок, также встречаются сообщения о присутствии микроРНК в спинномозговой жидкости, грудном молоке, слюне и моче (Chen X. et al., 2008; Weber J.A. et al., 2010). В литературе представлено большое количество данных о микроРНК, определяемых в сыворотке крови, которые потенциально возможно использовать для выявления РПЖ на ранних стадиях, однако, на сегодняшний день отсутствует утвержденная панель микроРНК для диагностики. В ходе исследования Bloomston et al. выделили 21 тип микроРНК в секрете ПЖ, участвующих в канцерогенезе

РПЖ (Bloomston M. et al., 2007). У больных РПЖ отмечается гиперэкспрессия miR-21, miR-155, miR-196b, miR-221, miR-222, miR-301 и miR-376a в панкреатическом соке (Bloomston M. et al., 2007; Lee E.J. et al., 2007; Khan M.A. et al., 2015). Определение микроРНК в панкреатическом соке по результатам некоторых исследований оказалось малоэффективным для диагностики РПЖ (Watanabe H. et al., 2005; Sadakari Y. et al., 2010; Wang J. et al., 2014). Тем не менее, в метаанализе 2018 года, представлено более 80 типов микроРНК, которые потенциально возможно использовать в качестве биомаркеров (Sun X. et al., 2018).

В качестве неинвазивного метода S. Debernardi et al. предложено определение микроРНК в моче для раннего выявления ПАПЖ. Они смогли продемонстрировать, что у больных РПЖ I стадии по сравнению со здоровыми людьми того же возраста наблюдается гиперэкспрессия miR-143, miR-223 и miR-30e (Debernardi S. et al., 2015). По данным исследования F. Ishige et al., у больных РПЖ в моче наблюдается гиперэкспрессия miR-1246 с AUC 0,9, что превосходит показатели для сывороточного miR-1246, AUC=0,87 (Ishige F. et al., 2020). Немногочисленные исследования не позволяют судить о диагностической ценности выделения микроРНК при анализе кала у больных с подозрением на РПЖ (Link A. et al., 2012; Ren Y. et al., 2012; Yang J.Y. et al., 2014).

Возможности анализа слюны для выделения микроРНК в раннем выявлении РПЖ в настоящее время не определены (Vitorino R. et al., 2004; Hu S. et al., 2005; Setti G. et al., 2020).

Биомаркеры на основе РНК, представляются перспективными для использования в раннем выявлении РПЖ, однако требуются дальнейшие исследования для определения возможности их применения в клинической практике (Gao S. et al., 2014; Humeau M. et al., 2015; Xie Z. et al., 2015; Machida T. et al., 2016; Setti G. et al., 2020).

Перспективными представляются маркеры, основанные на выделении дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) у больных ПАПЖ. По данным метаанализа, проведенного Y. Zhu et al., совокупная чувствительность и специфичность циркулирующих опухолевых ДНК (circulating tumor

deoxyribonucleic acid – ct-DNA) в качестве маркера РПЖ составили 64% и 92% соответственно, с AUC 0,947. Ключевым недостатком этого маркера является невозможность обнаружения ct-DNA при низкой опухолевой нагрузке, что затрудняет его использование в раннем выявлении (Zhu Y. et al., 2020).

Н. Terasawa et al. в 2019 году оценили результаты «жидкостной биопсии» в выявлении ПАПЖ, которая представляет собой молекулярный анализ биологических жидкостей на наличие нуклеиновых кислот, субклеточных структур и циркулирующих опухолевых клеток. В исследовании в качестве сред для получения материала использовались сыворотка крови и моча 46 больных РПЖ. В 48% пробах мочи при помощи полимеразной цепной реакции выделены ДНК, с мутациями в генах KRAS (Kirsten rat sarcoma virus, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстен), что было сопоставимо с частотой обнаружения в сыворотке крови (Terasawa H. et al., 2019). Возможно определение мутаций в генах опухолевой супрессии KRAS при анализе панкреатического сока пациентов с подозрением на ЗНО ПЖ. По данным метаанализа, включающего 22 исследования, чувствительность этого метода для ПАПЖ составила от 38% до 89%, специфичность от 13% до 100% (Patel N. et al., 2020).

Определение активности теломеразы считается многообещающим маркером, поскольку известно, что она повышена в панкреатическом соке у больных РПЖ (Suehara N. et al., 1997; Myung S.J. et al., 2000; Fukushima N. et al., 2003; Nata T. et al., 2016). Предполагается, что обнаружение матричной РНК обратной транскриптазы теломеразы человека (human telomerase reverse transcriptase – hTERT) может обладать диагностической ценностью в раннем выявлении ПАПЖ. Y. Hashimoto et al., впервые использовали hTERT в качестве диагностического маркера РПЖ. Согласно результатам исследования он был выявлен у 10 из 11 больных ПАПЖ при анализе сока ПЖ (Hashimoto Y. et al., 2008). По оценкам A. Nakashima et al., чувствительность этого маркера достигает 92%. (Nakashima A. et al., 2009).

Несмотря на многообещающие результаты ряда исследований, большинство представленных маркеров не внедрены в клиническую практику из-за

ограниченной доказательной базы, и на сегодняшний день их нельзя рекомендовать для раннего выявления РПЖ (Циммерман Я.С., 2015; Patel N. et al., 2020).

1.4.2 Инструментальные методы диагностики

Первым инструментальным методом, используемым в диагностике РПЖ, зачастую становится трансабдоминальное УЗИ благодаря его доступности (D'Onofrio M. et al., 2010; Muniraj T. et al., 2013; Schorr F., Essig M.W., 2021). Чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ варьируют от 75% до 89% и от 90% до 99%, соответственно. Эти показатели зависят от ИМТ пациента, анатомических особенностей расположения ПЖ, наличия газа в кишечнике и опыта врача, выполняющего исследование. Однако УЗИ не позволяет достоверно определить злокачественную природу новообразования (Conrad C., Fernández-Del Castillo C., 2013; Ashida R. et al., 2018). Применение контрастных веществ, использование режима тканевой гармоники и эластографии позволяют улучшить визуализацию изменений ПЖ при выполнении УЗИ (Kinney T. et al., 2010). С помощью ультрасонографии возможно определить распространенность процесса в ПЖ, наличие метастатического поражения лимфатических узлов и печени (Степанов С.О. и соавт., 2014).

Возможности визуализации при применении трансабдоминального УЗИ уступают СКТ и МРТ, которые на сегодняшний день играют ключевую роль в диагностике РПЖ (Bipat S. et al., 2005; Nakaoka K. et al., 2023). Еще в 1982 году S.J. Hessel et al. отметили, что СКТ является перспективным и возможно наиболее оптимальным методом выявления ЗНО ПЖ (Hessel S.J. et al., 1982). Диагностика в данном случае основывается на выявлении разницы денситометрической плотности опухоли и окружающей ткани, наличия признаков панкреатобилиарной гипертензии, различиях в васкуляризации опухоли

и паренхимы ПЖ после контрастного усиления (Brennan D.D. et al., 2007; Fukukura Y. et al., 2008; Muniraj T. al., 2013). Высокая диагностическая точность, качество визуализации, а также безопасность, доступность и воспроизводимость методики с возможностью ретроспективной оценки результатов исследования сделали МСКТ ведущим методом диагностики этого заболевания (Kinney T. et al., 2010). Чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении РПЖ, по данным разных авторов, составляют от 75% до 100%, что обусловлено гиповаскулярным характером кровоснабжения опухоли и анатомическими особенностями расположения ПЖ (Gangi S. et al., 2004; Bipat S. et al., 2005; Waaijer A. et al., 2007; D'Onofrio M. et al., 2010; Kinney T. et al., 2010; Ng C.S. et al., 2011; Herreros-Villanueva M. et al., 2013; Treadwell J.R. et al., 2016; Costache M.I. et al., 2017; Owens D.K. et al., 2019; Miura S. et al., 2021). При визуализации образований диаметром более 2 см, чувствительность метода превышает 98% (Ng C.S. et al., 2011). При изоденсных паренхиме опухолях ПЖ, которые составляют до 10% случаев, а также при образованиях диаметром до 20 мм, чувствительность метода снижается и составляет менее 80% (Yoon S.H. et al., 2011). Достижения последних лет в области искусственного интеллекта, предполагают повышение точности интерпретации изображений в будущем, за счет машинного обучения на большом массиве данных, что позволит расширить возможности применения МСКТ в раннем выявлении РПЖ (Korfiatis P. et al., 2023).

При обследовании по поводу ЗНО ПЖ возможно применение МРТ или ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ), особенно в случае дифференциальной диагностики образований диаметром менее 20 мм (Miller F.H. et al., 2006; Kim J.K. et al., 2007; Kim J.H. et al., 2010; Duncan Z.N. et al., 2023). МРТ имеет преимущества в визуализации протоковой системы по сравнению с МСКТ, что может быть полезно в первичной диагностике на ранних стадиях ПАПЖ (Kinney T. et al., 2010; Lee E.S., Lee J.M., 2014; Petrone M.C., Arcidiacono P.G., 2016). РПЖ на изображениях, полученных при помощи МРТ, визуализируется как гетерогенное гипоинтенсивное образование на T1-взвешенных изображениях

с вариабельной интенсивностью, на T2-взвешенных изображениях определяется гиповаскулярный паттерн накопления при контрастном усилении (Sahani D.V. et al., 2008; Parker R.A. et al., 2024).

При использовании ПЭТ в качестве диагностического метода, РПЖ визуализируется как очаг накопления 18F-ФДГ, SUV (Standardized Uptake Value, стандартизированный объем накопления) по разным оценкам составляет от 2 до 10 г/мл (Тлостанова М.С. и соавт., 2008; Orlando L.A. et al., 2004; Rijkers A.P. et al., 2014). Точность данного метода сопоставима с возможностями МСКТ и МРТ (Lennon A.M. et al., 2020). Однако, для диагностики РПЖ имеется ряд недостатков: визуализация может быть значительно затруднена при небольшом диаметре образований и при расположении опухолевого узла вблизи участков высокого физиологического накопления 18F-ФДГ, например в случае периаппулярной локализации неоплазии небольших размеров (Wong J.C., Lu D.S., 2008; Gillies R.J., Schabath M.B., 2020). По данным метаанализа L.A. Orlando et al., у пациентов с гипергликемией и малыми размерами опухоли чувствительность ПЭТ снижается с 92% до 88%, что может приводить к ложноотрицательным результатам исследования (Orlando L.A. et al., 2004). По данным R. Kim et al., у 13% больных не наблюдается накопления радиофармпрепарата в первичной опухоли ПЖ (Kim R. et al., 2015).

В мировой практике эндоУЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ) стало ведущим методом для верификации диагноза РПЖ до начала лечения (Canto M.I. et al., 2013). По мере развития методики чувствительность по разным оценкам достигла от 90% до 99% (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2009; Rösch T. et al., 1991; Gonzalo-Marin J. et al., 2014). Ввиду возможных осложнений, связанных с инвазивностью методики, эндоУЗИ с ТИАБ не может быть рекомендовано для рутинного использования в раннем выявлении ЗНО ПЖ (Gangi A. et al., 2018). ТИАБ возможно выполнять чрескожно под УЗ-контролем, что позволяет избежать осложнений, связанных с проведением эндоУЗИ (Tchercansky A. et al., 2022). Стоит отметить, что ТИАБ не позволяет получить необходимое количество материала для исследования, чем обусловлено большое

число ложноотрицательных результатов, особенно у пациентов с псевдотуморозной формой ХП, аденокарциномой с выраженным стромальным компонентом, а также у больных РПЖ, имеющих зону распада в центре патологического образования, что существенно ограничивает возможности этого метода (Varadarajulu S. et al., 2012).

Принципиальное значение имеет «качество среза» ткани для интерпретации изменений в её структуре, оценки полиморфизма клеток и степени их атипии с учетом возможного инвазивного роста, поскольку для ХП и РПЖ характерны выраженная пролиферация соединительной ткани, небольшое количество эпителиальных клеточных элементов, что значительно снижает информативность метода по сравнению с тканевой пробой. Поэтому чувствительность ТИАБ, по данным некоторых публикаций, при разграничении ПАПЖ и хронического воспалительного процесса может составлять не более 57% (Павловский А.В. и соавт., 2003; Путов Н.В. и соавт., 2005; Masuda H. et al., 2022).

В настоящее время, благодаря непрерывному развитию малоинвазивных методов, для решения этой проблемы широко обсуждаются возможности чрескожной трепан-биопсии под УЗ-контролем в дифференциальной диагностике объемных образований ПЖ (Zofia Rogowska A., 2022). В отличие от эндоУЗИ с ТИАБ, чрескожная трепан-биопсия позволяет получить больший объем ткани, что снижает риск ложноотрицательных результатов. Одним из пионеров в данной области является С.А. Попов, которому удалось обосновать безопасность методики, обеспечивающей высокую информативность путем получения большого пула клеток для исследования. Осложнения данной манипуляции наблюдались в 0,6% случаев. (Попов С.А., 2014) Это позволяет рекомендовать данную процедуру как высокоэффективный метод в раннем выявлении РПЖ. Однако, учитывая требования для обеспечения безопасности, ее выполнение возможно только в специализированных центрах, имеющих большой опыт подобных манипуляций (Gwozdziewicz K. et al., 2023).

1.4.3 Анализ клинических и анамнестических особенностей

Известно, что канцерогенез зависит от многих факторов: модифицируемых (табакокурение, употребление алкогольных напитков, образ жизни и особенности диеты, хронический стресс, ожирение, воздействие вредных факторов окружающей среды и др.) и не модифицируемых (половозрастные особенности, наследственность, клеточное старение и развитие митохондриальных дисфункций). Для создания моделей раннего выявления РПЖ целесообразно проводить анализ клинических и анамнестических данных, оценивать наличие факторов риска (Padinharayil H. et al., 2023).

1.4.3.1 Влияние табакокурения

Курение повышает риск развития РПЖ на 75%, при этом риск прямо пропорционален продолжительности и интенсивности курения (Iodice S. et al., 2008). Порядка 1-2% курильщиков заболевают РПЖ в течение жизни (Котельников А.Г. и соавт., 2014). С прекращением курения риск развития ЗНО ПЖ постепенно снижается, однако для полного исчезновения требуется от 10 до 20 лет (Chuang S.C. et al., 2011). По результатам метаанализа 12 исследований случай-контроль, проведенного С. Bosetti et al., в который были включены данные 19 397 пациентов: вероятность развития РПЖ у курильщиков была выше по сравнению с некурящими (ОШ 2,2 95% ДИ 1,7-2,8). При этом отмечено увеличение риска у тех, кто курил более 35 сигарет в сутки (ОШ=3,4 95% ДИ 2,4-4,9) (Bosetti C. et al., 2012).

1.4.3.2 Влияние диеты и образа жизни

Преобладание жирных продуктов животного происхождения и недостаточное употребление растительной клетчатки в ежедневном рационе повышает риск развития ЗНО ПЖ (Котельников А.Г. и соавт., 2014; Kawada T., 2020). В результате систематического анализа факторов риска установлено, что приверженность этой диеты увеличивает относительный риск РПЖ в 1,1-1,5 раза (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2017).

Малоподвижный образ жизни и ожирение, по некоторым данным, повышают риск развития ЗНО органов ЖКТ (Friedenreich C.M. et al., 2021; Lilly A.C. et al., 2023). Исследование, проведенное консорциумом по РПЖ, продемонстрировало связь между ИМТ и риском развития ЗНО ПЖ (Arslan A.A. et al., 2010). Выявлено, что среди страдающих ожирением, относительный риск развития РПЖ в 1,19 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела (Berrington de Gonzalez A. et al., 2003; Arslan A.A. et al., 2010). Некоторые адипоцитокины, вырабатываемые жировой тканью, являются ключевыми молекулами в процессах воспаления и апоптоза. Они участвуют в регуляции высвобождения жирных кислот, гормонов и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и резистин. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов способствуют ангиогенезу, прогрессированию опухоли и метастазированию (Li D., 2012).

Высокий уровень физической активности снижает риск развития РПЖ (Bos M.D. et al., 2024). Это подтверждается результатами крупного корейского исследования, которое включало данные 220 357 человек: отмечено снижение риска развития РПЖ в группах с высоким уровнем физической активности (Park S.K. et al., 2022).

Некоторыми авторами отмечена связь между низкой концентрацией в плазме крови 25-гидроксивитамина D и высоким риском развития РПЖ (Wolpin B.M. et al., 2012; Melek K.E. et al., 2016). Недостаток активных форм витамина D способствует

снижению рецепторов к инсулину на поверхности клеток-мишеней, что приводит к развитию ожирения и СД (Stolzenber-Solomon R.Z. et al., 2005; Lappe J.M. et al., 2007; Blanke C.D. et al., 2009). Риск развития РПЖ возрастает при уровне 25-(ОН)-D ниже 50 нмоль/л (Wolpin B.M. et al., 2012).

Ранее считалось, что употребление кофе связано с повышенным риском развития РПЖ. По данным крупного метаанализа 13 когортных исследований, в который вошли данные 959 992 человек, употребляющих кофе, было выявлено незначительное влияние на риск развития РПЖ (ОР 1,08; 95% ДИ 0,94-1,25) (Li T.D. et al., 2019). Тем не менее, последние публикации говорят о том, что употребление кофе не играет роли в развитии РПЖ и его нельзя рассматривать в качестве фактора риска (Zhou C.D. et al., 2019). Y. Lu et al., получили неоднозначные результаты при оценке риска от употребления кофе (ОШ=1,1, 95% ДИ=0,86-1,4, $p=0,450$), однако, после проведения двухэтапного многофакторного анализа взаимосвязь не подтвердилась (Lu Y. et al., 2024).

Этанол и его метаболит ацетальдегид признаны Международным агентством по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) канцерогенами для людей (Григорьева И.Н., 2022; Meadows G.G., Zhang H., 2015). Механизмы, лежащие в основе развития ЗНО, ассоциированных с употреблением спиртных напитков, включают: токсическое действие ацетальдегида на геном, клеточный стресс и воспаление, сверхэкспрессию факторов роста и их рецепторов, окислительное повреждение ДНК и изменение процессов их метилирования, нарушение регуляции пролиферации и апоптоза, повышение концентрации эстрогенов и изменение метаболизма фолатов, нарушение иммунного надзора (Seitz H.K., Stickel F., 2007; Hamid A. et al., 2009; Duell E.J., 2012; Cuomo R. et al. 2014; Huang X. et al., 2015). Воспалительная реакция в ткани ПЖ, вероятно, является ключевым канцерогенным эффектом употребления алкоголя в больших количествах (Irving H.M. et al., 2009). Влияние спиртных напитков на риск возникновения РПЖ может варьировать в зависимости от типа и дозы потребляемого алкоголя. Метаанализ 32 исследований, проведенный T. Welsch et al. в 2006 году, показал, что чрезмерное употребление алкоголя увеличивает относительный риск развития РПЖ

(Welsch T. et al., 2006). Y. Wang et al. выполнили метаанализ 19 проспективных исследований, в который вошли данные 4 211 129 человек. Было показано, что люди с высоким потреблением алкоголя имеют повышенный риск развития РПЖ (ОР 1,15; 95% ДИ 1,06-1,25, $p=0,001$) (Wang Y.T. et al., 2016). По данным V. Bagnardi et al., алкоголизм оказывает статистически значимое влияние на риск развития РПЖ только для лиц мужского пола (Bagnardi V. et al., 2015). В китайском проспективном исследовании отмечена связь между алкоголизмом у мужчин и развитием РПЖ, для анализа использованы данные 512 891 человек. Установлен, что мужчины, которые выпивали менее 420 г. алкоголя в неделю, имели риск развития РПЖ выше на 10%, по сравнению с трезвенниками. Тогда как, для выпивающих более 420 г. спиртного в неделю, риск развития ЗНО ПЖ увеличивался на 70% (ОР 1,69, 95% 1,21-2,37, p -тренд=0,007) (Pang Y et al., 2018).

1.4.3.3 Хронический панкреатит

Считается, что все описанные варианты хронического панкреатита (ХП), в том числе алкогольной этиологии, увеличивают относительный риск развития ПАПЖ в 20 раз, а при наследственном варианте ХП – в 60 раз (Лазебник Л.Б. и соавт., 2012; Yadav D. et al., 2007). Рост пролиферативной активности ацинарного и протокового эпителия ПЖ, и нарушение репаративных процессов, могут приводить к формированию ПанИН (Котельников А.Г. и соавт., 2014). По мнению отдельных исследователей, риск РПЖ возрастает в 10-20 раз на фоне хронического рецидивирующего панкреатита (Бордин Д.С., 2011; Raimondi S. et al., 2010). В Великобритании провели анализ базы данных более 500 тыс. пациентов, по результатам которого обнаружено значительное повышение риска развития РПЖ у больных с ХП в возрастной группе 60-70 лет (ОШ 28,14, 95% ДИ: 14,86-53,31) (Ma D.M. et al., 2023).

1.4.3.4 Влияние хронического стресса

Известно, что психосоциальные факторы, такие как: психологический стресс, неблагоприятные жизненные события, длительная депрессия и социальная изоляция могут оказывать отрицательное влияние на физическое благополучие организма (Bose M. et al., 2009).

Н. Song et al., изучили связь между воспринимаемым уровнем стресса и общим риском развития ЗНО в проспективном исследовании у 140 420 человек в возрасте 40-69 лет. Повышение риска развития ЗНО на 11% наблюдалось у всех участников, испытывающих постоянный сильный стресс (p -тренд=0,0002), на 19% у мужчин (p -тренд=0,0001) и на 7% у женщин (p -тренд=0,1227) (Song H. et al, 2017).

При помощи опросников BSI (краткий перечень симптомов – Brief Symptom Inventory) установлено, что до 36,6% пациентов с ЗНО ПЖ на ранних этапах болезни имели выраженную картину аффективных расстройств. Однако, достоверно определить роль хронического стресса в развитии РПЖ в настоящее время не представляется возможным, поскольку большинство исследований основываются на субъективных ответах пациентов (Моисеенко В.Е. и соавт., 2021; Zabora J.R. et al., 2001).

1.4.3.5 Пол и возраст

В зарубежной литературе представлены публикации, в которых показана связь между риском развития РПЖ и половозрастными особенностями (Keane F. et al., 2022). В 2022 году опубликованы результаты крупного исследования, основанные на анализе баз данных пациентов Дании и США. Оценка вклада половозрастных характеристик 416 376 человек, в сочетании с другими известными факторами риска, выполнена с применением моделей

прогнозирования на основании обучения машинных алгоритмов. При наличии факторов риска (курение, СД, ожирение) наибольшее число случаев РПЖ было выявлено в возрасте 50-60 лет, при этом для мужчин до 60 лет риск был выше по сравнению с женщинами (1,41; 95% ДИ 1,39-1,44), чем в возрастной группе старше 70 лет (1,14; 95% ДИ 1,12-1,15) (Yuan C. et al., 2022). На основании половозрастных характеристик и наличия в анамнезе модифицируемых факторов риска для РПЖ возможно формирование программ раннего выявления, при это целесообразно применять возможности искусственного интеллекта для прогнозирования рисков выявления РПЖ (Yuan C. et al., 2022; Placido D. et al., 2023).

1.4.3.6 Влияние факторов окружающей среды

Многочисленные исследования изучали взаимосвязь между воздействием факторов окружающей среды на человека и риском развития ЗНО ПЖ, часто с противоречивыми результатами (Andreotti G., Silverman D.T., 2012; Barone E. et al., 2016). Это обусловлено отсутствием стандартизированных подходов, зависимостью условий жизни и труда от географического положения и рода деятельности, что не позволяет однозначно оценить влияние окружающей среды и профессиональных вредностей на человека (Rao C.V. et al., 2017; Klein A.P., 2021).

В клинике Мейо был проведен анализ влияния вредных веществ окружающей среды, при помощи исследования «случай-контроль», включавшего 2 092 больных ПАПЖ и 2 353 пациентов без ЗНО ПЖ, с сопоставлением групп по возрасту, расе, полу и региону проживания. Показано, что пациенты с РПЖ чаще подвергались воздействию пестицидов (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,02-1,44), асбеста (ОШ 1,54, 95% ДИ 1,23-1,92), бензола (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,23-1,92) и хлорированных углеводородов (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,32–2,02) (Antwi S.O. et al.,

2015). Обнаружена связь между уровнями содержания некоторых микроэлементов в образцах ногтей и риском развития ЗНО ПЖ, в исследовании, которое включало 118 больных РПЖ и 339 здоровых пациентов. Наибольший риск наблюдался у лиц с высоким содержанием кадмия (ОШ=3,58, 95% ДИ 1,86-6,88), мышьяка (ОШ=2,02, 95% ДИ 1,08-3,78) и свинца (ОШ=6,26, 95% ДИ 2,71-14,47) (Amaral A.F. et al., 2012). W. Liu-Mares et al., показали, что жизнь в пределах 1,6 км от загрязненных мышьяком колодцев увеличивала риск развития РПЖ, по сравнению с теми, кто селился более чем в 4,8 км от загрязненных мест (ОШ=2,1; 95% ДИ=1,9-2,4). Авторы предположили, что это может быть полезным при разработке моделей раннего выявления ЗНО ПЖ (Liu-Mares W. et al., 2013).

В 2004 году A. Coss et al., опубликовали результаты исследований, согласно которым выявлено повышение риска развития РПЖ при употреблении нитратов и нитритов с пищей (Coss A. et al., 2004). По данным A.J.L. Quist et al., отмечается увеличение риска РПЖ при употреблении нитритов из переработанного мяса (ОР=1,66, 95% ДИ 1,00-2,75), при этом при поступлении нитратов в организм из других источников не наблюдалось увеличения риска (Quist A.J.L. et al., 2018).

В литературе описан канцерогенный эффект акриламида, за счет его метаболита эпоксида глицидамида, который обладает генотоксическим эффектом (Rice J.M., 2005). Q. Qian et al. описали иммунотоксический эффект воздействия бисфенола А при остром и хроническом воздействии на организм, что может вызывать РПЖ за счет образования стабильной связи с STAT3 и IL-10 (Qian Q. et al., 2023).

В литературе встречались сообщения, по данным которых, употребление хлорированной воды могло повышать риск развития ЗНО ПЖ, однако M.T. Do et al., в 2005 году опубликовали исследование, по результатам которого не выявлено значимой связи для РПЖ (Do M.T. et al., 2005). В Италии проводилось крупное экологическое исследование, посвященное анализу загрязненной воды перфторалкильными веществами (ПФАВ) в регионе Венето в период с 1980 по 2013 год, в ходе которого выявлено, что в районах с большим содержанием

ПФАВ выше уровень смертности, в том числе от ЗНО (Mastrantonio M. et al., 2018; Biggeri A. et al., 2024).

В литературе представлены единичные исследования, посвященные анализу воздействия радиационного загрязнения (Yu N.Y. et al., 2019; Venturi S., 2021). Основным искусственным радионуклидом, присутствующим в окружающей среде, является цезий-137 (^{137}Cs). Авторадиографические исследования на мышах показали, что ^{137}Cs в большем количестве концентрируется в ПЖ, особенно в клетках экзокринной системы. Попавший в организм человека радиоактивный цезий может вызывать панкреатит с развитием СД 3с типа и ЗНО ПЖ (Venturi S., 2021).

1.4.3.7 Впервые выявленный сахарный диабет

Ранним симптомом РПЖ может выступать манифестация СД, клиническая картина которого напоминает проявления СД 2 типа (Hart P.A. et al., 2016; Sharma A., et al., 2018). Это подтверждается результатами исследований последних 30 лет, согласно которым многие авторы отмечали причинно-следственную связь между диагностикой СД и последующим выявлением РПЖ (Everhart J., Wright D., 1995; Chari S.T. et al., 2005; Gupta S. et al., 2006; Pelaez-Luna M. et al. 2007; Chari S.T. et al., 2008; Li D. et al., 2011; Andersen D.K. et al., 2017; Li Y. et al., 2019; Archibugi L. et al., 2023).

J. Everhart и D. Wright в 1995 году сообщили, что наличие в анамнезе СД 2 типа менее 1 года увеличивает риска развития ПАПЖ в 2 раза (Everhart J., Wright D., 1995). Через 10 лет S.T. Chari et al., провели ретроспективное многоцентровое когортное исследование, в котором были проанализированы данные 2122 пациентов в возрасте старше 50 лет с установленным диагнозом СД 2 типа, у 18 из них (0,85%) был обнаружен РПЖ. Одним из ограничений этого

исследования было отсутствие дифференциации больных на группы в зависимости от гликемического профиля и анамнеза (Chari S.T. et al., 2005).

По результатам крупного когортного исследования, в котором приняли участие 1 421 794 человек: риск развития РПЖ выше в 2,2 раза у больных СД 2 типа с анамнезом менее 2 лет, по сравнению с пациентами без СД (95% ДИ 1,84-2,56) (Gupta S. et al., 2006). M. Pelaez-Luna et al., получили данные, согласно которым, средний интервал между установлением диагноза СД 2 типа и выявлением РПЖ составляет 10 месяцев (95% ДИ 5-29, $p<0,01$) (Pelaez-Luna M. et al., 2007). S.T. Chari et al., также отметили, что СД 2 типа чаще диагностируется в течение 3 лет, предшествующих диагностике ПАПЖ (Chari S.T. et al., 2008).

R. Pannala et al., в 2008 году по результатам исследования случай-контроль, в котором участвовали 512 пациентов, страдающих СД, с установленным диагнозом РПЖ: у 75% расстройства углеводного обмена были выявлены впервые (Pannala R. et al., 2008). Зарубежные исследования, опубликованные в последующие годы, подтверждали данные о том, что в большинстве случаев СД 2 типа был впервые выявленным (Chari S.T. et al., 2005; Li D. et al., 2011; Andersen D.K. et al., 2017; Li Y. et al., 2019). Многие авторы указывали, что наибольшая вероятность обнаружить РПЖ наблюдается у пациентов с ВВСД в возрасте старше 50 лет (Li D. et al., 2011; Aggarwal G. et al., 2012; Andersen D.K. et al., 2017). В 2011 году был опубликован крупный метаанализ, согласно результатам которого, риск РПЖ снижался в зависимости от длительности существующего СД 2 типа: анамнез менее 2 лет ОШ=2,9 (95% ДИ 2,1-3,9, $p<0,01$), анамнез 3-5 лет ОШ=1,9 (95% ДИ 1,3-2,6, $p<0,01$). Среди больных СД 2 типа риск выявления ПАПЖ был выше у пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии (ОШ=2,2, 95% ДИ 1,6-3,7, $p<0,01$) (Li D. et al., 2011). В ходе исследования отечественных авторов, посвященному определению распространенности нарушений углеводного обмена среди 183 больных РПЖ, установлено, что у 72,7% ($n=133$) пациентов наблюдалось нарушение метаболизма глюкозы, СД 2 типа был установлен у 26,8% ($n=49$), причем у 57,2% ($n=28$) он был впервые выявленным (Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю., 2013). Данные литературы

свидетельствуют о том, что ВВСД может являться одним из ранних проявлений РПЖ (De Souza A.L., Saif M.W., 2014). По оценкам P.A. Hart и S.T. Chari, больные с ВВСД, ассоциированным с развитием РПЖ, составляют порядка 1% от всех больных СД 2 типа в возрасте старше 50 лет (Hart P.A., Chari S.T., 2019). У каждого 4 пациента манифестация СД происходит на фоне отсутствия других клинических проявлений РПЖ (Everhart J., Wright D., 1995; Samuels T.A. et al., 2006).

СД, ассоциированный с развитием РПЖ представляет собой отдельный вид нарушения углеводного обмена, поскольку сочетает в себе инсулинорезистентность с дефектом секреции инсулина и патогенетически обусловленную перестройку гормональной секреции клеток островков ПЖ. В соответствии с классификацией ADA он должен определяться как СД 3с типа (Лебедева А.Н. и соавт., 2013; Samuels T.A. et al., 2006; American Diabetes Association, 2011). По данным исследования C. Woodmansey et al., проведенного в 2017 году: более 87% случаев СД 3с типа ошибочно классифицируются клиницистами как СД 2-го типа (Woodmansey C. et al., 2017). Группа СД 3с типа включает разные заболевания с позиции этиопатогенеза и прогноза для пациента: хронический панкреатит, РПЖ, кистозный фиброз, гемохроматоз, последствия панкреатэктомии и др., что затрудняет дифференциальную диагностику. Таким образом, одним из важных условий в раннем выявлении РПЖ является точный дифференциальный диагноз между типами СД на этапе первичного обращения пациента за медицинской помощью (Woodmansey C. et al., 2017). В рамках онкологической настороженности, целесообразно выделять больных с ВВСД в отдельную группу до установления причины развития нарушений углеводного обмена, поскольку до 80% больных РПЖ на момент установки диагноза имеют СД или предиабет (Li Y. et al., 2019). В 2015 году Консорциумом U01 по изучению взаимосвязи СД 2 типа и РПЖ, совместно с национальным институтом изучения рака (National cancer institute, NCI) было проведено когортное проспективное исследование «END-PAC», включавшее 1096 больных СД 2 типа, в ходе него выполнялось направленное обследование пациентов с наличием

факторов риска для РПЖ, среди которых установили: возраст старше 50 лет, потеря массы тела и ВВСД (new-onset diabetes – NOD). Консорицум утвердил определение термина NOD – как повышение уровня глюкозы в крови у больного менее, чем за 1 год до постановки диагноза СД 2 типа. Это позволило выделить группу больных, имеющих факторы риска и ВВСД, у 78% из них была выявлена ПАПЖ (n=7/9). Результаты этого исследования показывают возможность внедрения моделей раннего выявления РПЖ, основанные на выделении больных с ВВСД в отдельную группу для направленного обследования. Тем не менее, в данном исследовании не оценивались другие клинические и анамнестические особенности больных и сроки манифестации СД (Sharma A. et al., 2018). В целях дифференциальной диагностики причин развития ВВСД возможно использовать функциональные тесты, отражающие экзокринную функцию ПЖ, наиболее применимым на практике из которых является определение уровня ПЭ-1 (Тарасова Ж.С. и соавт., 2020). Создание эффективных моделей раннего выявления позволит повысить частоту обнаружения больных с начальными стадиями РПЖ, что позволит минимизировать временные и финансовые затраты на лечение ЗНО ПЖ (Hart P.A. et al., 2019; Archibugi L. et al., 2023).

Глава 2

МЕТОДОЛОГИЯ И БАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика работы

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено контролируемое открытое многоцентровое нерандомизированное когортное исследование. 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. 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). Статистической обработке подверглись данные за 2021 календарный год, полученные при помощи сплошного метода исследования.

Оценка клинических аспектов 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.

Проспективная часть работы посвящена определению роли ВВСД и анализу диагностической ценности лабораторного маркера ПЭ-1 в раннем выявлении РПЖ. Для решения этих задач на базе эндокринологических отделений СПб ГБУЗ «Поликлиника № 32» и СПб ГБУЗ «Поликлиника № 34» осуществлен набор больных, страдающих СД 2 типа, которые соответствовали критериям включения для направленного обследования в рамках раннего выявления РПЖ. Набранным пациентам осуществлен комплекс диагностических мероприятий на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ. Проанализирована частота выявления РПЖ на ранних стадиях у исследуемой группы, произведена оценка диагностической ценности определения ПЭ-1 среди больных, страдающих СД 2 типа. Дизайн исследования представлен на рисунках 1 и 2.

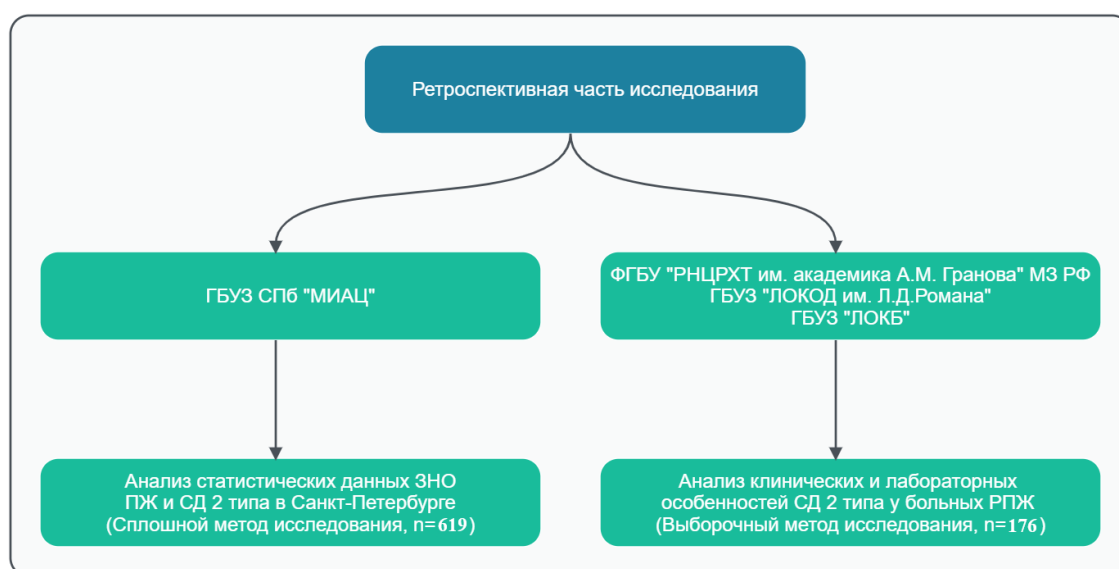


Рисунок 1 – Дизайн ретроспективной части исследования

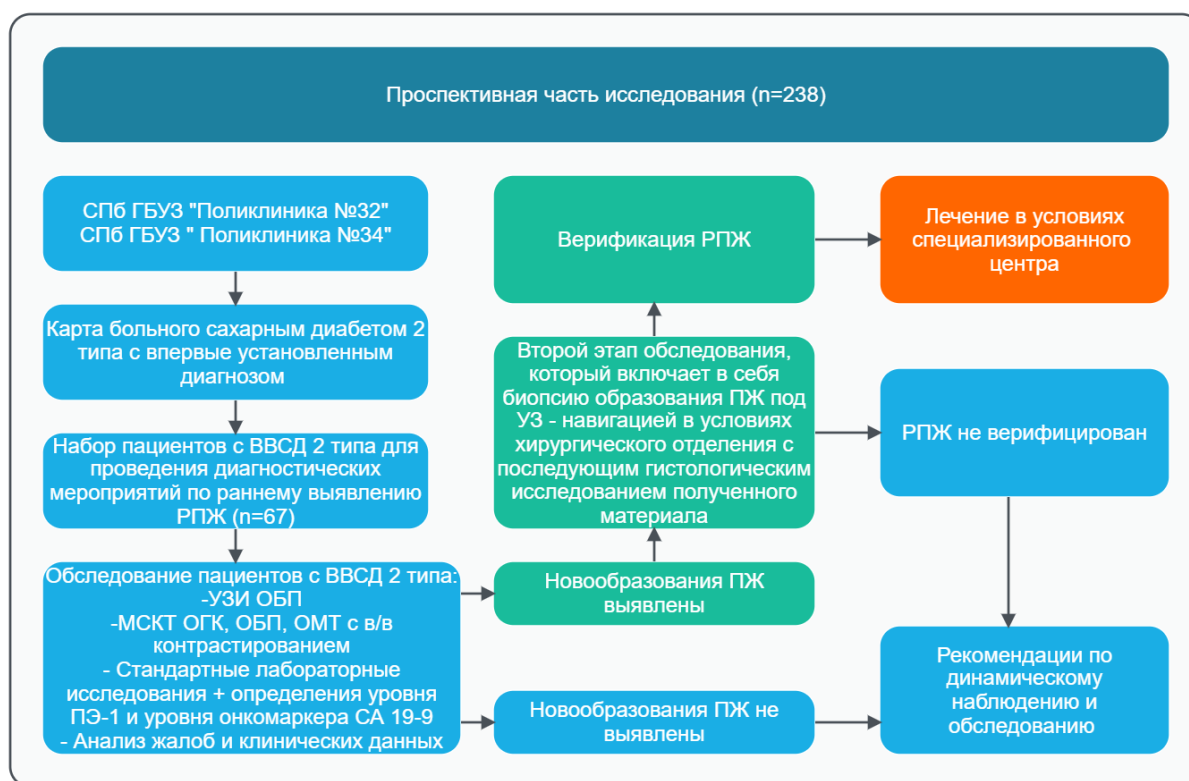


Рисунок 2 – Дизайн проспективной части исследования

2.2 Ретроспективная часть исследования

2.2.1 Анализ статистических показателей

В ходе ретроспективной части исследования изучено распределение больных в структуре заболеваемости ЗНО ПЖ в зависимости от стадии и локализации злокачественного процесса, оценена частота встречаемости различных гистологических типов неоплазм ПЖ. Произведена оценка половозрастной структуры и основных клинических проявлений у больных РПЖ в г. Санкт-Петербурге.

В рамках исследования проведен анализ эпидемиологических данных пациентов, страдающих СД в г. Санкт-Петербурге, оценено количество впервые установленных диагнозов за 2021 год (таблица 1).

Таблица 1 – Задачи, объекты, единицы, метод и период проводимого исследования статистических показателей и клинических особенностей

№ п/п	Задача исследования	Объект изучения	Единицы наблюдения и объем исследований	Метод исследования	Период
1	Изучение статистических показателей и клинических особенностей	Эпидемиология и клинические проявления ЗНО ПЖ	Больной ЗНО ПЖ	сплошной	Данные за 2021 календарный год
2	Изучение статистических показателей СД 2 типа	Эпидемиология СД 2 типа	Больной СД 2 типа	сплошной	Данные за 2021 календарный год

**2.2.2 Определение клинических и лабораторных особенностей
сахарного диабета 2 типа у больных злокачественными новообразованиями
поджелудочной железы**

Клинические и лабораторные особенности СД 2 типа у больных ЗНО ПЖ, которые наблюдались 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. Источником информации служили амбулаторные карты (форма № 025/у), истории болезни (форма № 003/у) и статистические карты выбывшего из стационара (форма № 066/у-02). Перенос сведений осуществляли в разработанную нами специальную форму «Карта изучения больного с установленным диагнозом РПЖ, страдающего сахарным диабетом 2 типа» (Приложение И).

Критериями включения в ретроспективный анализ были:

- возраст больных – старше 18 лет;
- наличие индивидуального добровольного информированного согласия, подписанного пациентом;
- гистологическая верификация ЗНО ПЖ.

Критериями невключения в ретроспективный анализ были:

- отсутствие индивидуального добровольного информированного согласия, подписанного пациентом;
- сахарный диабет I типа в анамнезе;
- отсутствие верификации ЗНО ПЖ по результатам гистологического исследования.

Критериями исключения из ретроспективного анализа были:

- прием пациентов препаратов, которые способны вызвать лекарственно-индуцированную гипергликемию.

В анализ включены данные 176 больных, которые получали лечение по поводу ЗНО ПЖ в период с января 2019 года по декабрь 2022 года. Изучены жалобы, предшествующие установлению онкологического диагноза, наличие факторов риска в анамнезе (отягощенная наследственность, профессиональные вредности, курение, употребление алкоголя, хронический стресс), оценена половозрастная структура пациентов. Проведен анализ клинических и лабораторных особенностей течения СД 2 типа у больных РПЖ (таблица 2). 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).

Таблица 2 – Задачи, объекты, единицы, метод и период проводимого исследования нарушений обмена глюкозы у больных ЗНО ПЖ

№ п/п	Задача исследования	Объект изучения	Единицы наблюдения и объем исследований	Метод исследования	Период
1	Анализ характеристик СД 2 типа у больных РПЖ	– оценка распространенности СД 2 типа; – клинические и лабораторные особенности СД 2 типа; – временной интервал манифестации СД 2 типа	– медицинская документация; – «карта изучения больного с установленным диагнозом РПЖ, страдающего сахарным диабетом 2 типа» (n=176)	выборочный	с января 2019 года по декабрь 2022 года

2.3 Проспективная часть исследования

В проспективной части исследования приняли участие 238 пациентов эндокринологических отделений. Набор пациентов для направленного обследования осуществлялся из числа больных с впервые установленным диагнозом СД 2 типа в период с 2021 по 2024 гг. на базах 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 заполняли специально разработанная форма «Карта больного сахарным диабетом 2 типа с впервые установленным диагнозом» (Приложение К). В случае определения у больного совокупности всех «больших» критериев и наличия одного и более

«малых» – пациенту было рекомендовано дальнейшее обследования для исключения онкологического генеза выявленных нарушений обмена глюкозы. Набранная группа пациентов была обследована 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. Больные, которым был установлен диагноз РПЖ, в дальнейшем получали специализированное лечение в условиях ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ. Проведен анализ результатов выявления РПЖ на ранних стадиях при использовании предложенной модели.

2.3.1 Набор пациентов для направленного обследования

В разработанной «Карте больного сахарным диабетом 2 типа с впервые установленным диагнозом» ставились отметки в случае наличия указанных критериев, отмечались пол, возраст и антропометрические данные (рост, вес, ИМТ). При выявлении совокупности всех «больших» критериев и наличия одного и более «малых» – пациенту было рекомендовано проведение комплекса диагностических мероприятий для исключения злокачественной природы возникшего нарушения обмена глюкозы.

Условия отбора в группу для дальнейшего обследования были:

- возраст пациентов от 50 до 75 лет;
- установленный диагноз ВВСД 2 типа (согласно критериям РАЭ);
- отсутствие в анамнезе злокачественных новообразований;
- отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие индивидуального добровольного информированного согласия, подписанного пациентом;
- возможность динамического мониторингирования пациентов на протяжении всего периода исследования;

- высокая вероятность обнаружения ЗНО ПЖ в соответствии с предложенной моделью раннего выявления (наличие всех «больших» критериев и, одного и более «малых», согласно «карте больного сахарным диабетом 2 типа с впервые установленным диагнозом»).

По результатам анализа заполненных форм «Карта больного сахарным диабетом 2 типа с впервые установленным диагнозом» 238 пациентов, было набрано 67 человек в возрастной группе 50-75 лет, с ВВСД 2 типа в текущем календарном году.

2.3.2 Направленное обследование пациентов проспективной части исследования

Всем пациентам, которым было рекомендовано дальнейшее обследование, натошак выполнялись стандартные лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма. Перечень лабораторных исследований, используемые методы, оцениваемые показатели и анализаторы представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Перечень лабораторных исследований, используемые методы, оцениваемые показатели и анализаторы в проспективной группе

Исследование	Метод	Оцениваемые показатели	Аппарат
Клинический анализ крови	натрий-лаурил-сульфат (SLS)	– уровень гемоглобина; – количество эритроцитов; – количество тромбоцитов; – количество лейкоцитов	Гематологический анализатор Sysmex XT-4000 i
Биохимический анализ крови	– энзимологический; – бромкрезоловый; – колориметрический	– уровень глюкозы; – уровень щелочной фосфатазы; – уровень общего билирубина;	Биохимический анализатор Roche (Швейцария);

Продолжение таблицы 3

Исследование	Метод	Оцениваемые показатели	Аппарат
Биохимический анализ крови		– уровень гамма-глутамилтранспептидазы; – уровень аланинамино-трансферазы; – уровень аспартатамино-трансферазы; – уровень амилазы; – уровень альбумина; – уровень углеводного антигена СА 19-9	Биохимический анализатор Abbott Architect Plus c 4000
Показатели свертывающей системы крови	– иммунотурбидиметрия; – клоттинговый метод по Клауссу	– уровень протромбина; – протромбиновое время по Квику; – концентрация фибриногена	Коагулометр Stago STA Compact
Анализ кала	– иммуноферментный анализ	– уровень панкреатической эластазы-1	Тест-система PANCRETIC-ELASTASE-ELISA KIT

Определение активности панкреатической эластазы-1 выполнено у всех пациентов в набранной группе. Для определения уровня панкреатической эластазы-1 в кале применялся иммуноферментный анализ. Перед проведением исследования больным было рекомендовано не применять слабительные средства, а также препараты, влияющие на моторику органов ЖКТ и препараты способные изменять окраску кала. В качестве референсных значений принят уровень более 200 мкг/г. Снижение показателей в интервале от 100 до 200 мкг/г интерпретировалось как умеренно выраженная экзокринная недостаточность, а менее 100 мкг/г как тяжелая недостаточность функции ПЖ.

Среди инструментальных методов были выполнены УЗИ и МСКТ с внутривенным контрастированием. Перечень инструментальных методов,

особенности методики, оцениваемые локализации и показатели, используемые аппараты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Перечень инструментальных методов, особенности методики, оцениваемые локализации и показатели, используемые аппараты в проспективной группе

Метод	Особенности методики	Локализация	Оцениваемые показатели	Аппарат
Ультразвуковое исследование	Применение электронного конвексного датчика PVM-375AG (3,75 MHz)	– органы брюшной полости; – органы забрюшинного пространства	– наличие образований в структуре поджелудочной железы; – размеры и локализация опухоли; – наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов; – отношение образования к сосудистым структурам	Nemio XG (Toshiba, Япония)
Мультиспиральная компьютерная томография	Исследование начиналось с нативной фазы, далее применялось внутривенное контрастное усиление йодсодержащим веществом от 240 до 370 мг/мл со средней скоростью 4 мл/с (100 мл) с задержкой введения 60 с.	– органы грудной полости; – органы брюшной полости; – органы малого таза; – органы забрюшинного пространства	– форма, размер и структура поджелудочной железы; – наличие образований в структуре поджелудочной железы; – размеры и локализация опухоли; – наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов; – отношение образования к сосудистым структурам; – наличие очагов, подозрительных на метастатические; – степень резектабельности опухоли	Somatom Emotion AS 16 (Siemens, Германия); Aquilion CX и One (Toshiba, Япония)

При анализе полученных данных определяли степень резектабельности опухоли в случае ее выявления. Использовали общепринятые критерии резектабельности, предложенные Национальным Онкологическим Реестром США (Tempero M. et al., 2014).

Далее всем пациентам, у которых по данным инструментальных исследований было выявлено образование ПЖ подозрительное (рисунок 3) на ЗНО, после получения добровольного информированного согласия, была выполнена биопсия образования под УЗ-навигацией с последующим гистологическим исследованием полученного материала.



Рисунок 3 – Изображение полученное при помощи МСКТ ОБП, аксиальный срез.

В области головки ПЖ визуализируется образование размерами 20×26 мм (отмечено стрелкой) подозрительное на злокачественное

В зависимости от размеров и расположения образования в ПЖ, были выполнены чрескожная трепан-биопсия объемного образования ПЖ под УЗ-контролем или эндоскопическое УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией. Перечень методов для биопсии под УЗ-навигацией, особенности методики и используемые аппараты представлены в таблице 5 и на рисунках 4-7.

Таблица 5 – Перечень методов для биопсии под УЗ-навигацией, особенности методики и используемые аппараты в проспективной группе

Метод	Особенности методики	Аппарат
Эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирационной биопсией образования поджелудочной железы	Применяемые датчики: GF UC140P-ALS и GF UBI60P-AL5. Производилась оценка размеров и степени местного распространения опухоли, эхо-структура поджелудочной железы, состояние главного панкреатического протока. Биопсия проводилась в условиях глубокой седации пациента при помощи игл для тонкоигольной аспирационной биопсии: SonoFlex EUS (Endo-Flex, Германия); Expect (Boston Scientific, США); OmniTip Ultra (Medelec systems, Индия); EchoTip ProCore (Cook Medical, США); EchoTip Ultra (Cook Medical, США) Размеры игл 19G-25G. Выбор иглы осуществлялся в зависимости от локализации опухоли, позиционирования эндоскопа и уз-характеристик образования	Видео-эндоскопическая система Olympus Evis Exera III
Ультразвуковое исследование с чрескожной трепан-биопсией образования поджелудочной железы	Применение электронного конвексного датчика PVM-375AG (3,75 MHz). Чрескожную трепан-биопсию выполняли при помощи аппарата Magnum (Bard, США) с использованием иглы гильотинного типа (диаметр G14-G18) в условиях перевязочного кабинета с применением УЗ-навигации. Процедура осуществлялась под местной анестезией с предварительной премедикацией наркотическими анальгетиками	Nemio XG (Toshiba, Япония)

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 опухоли, степень ее дифференцировки.



Рисунок 4 – Устройство «Bard Magnum»
для проведения чрескожной трепан-биопсии



Рисунок 5 – Изображение, полученное при помощи УЗ-датчика
после проведения чрескожной трепан биопсии, белой стрелкой отмечен ход иглы,
черной отмечено новообразование ПЖ

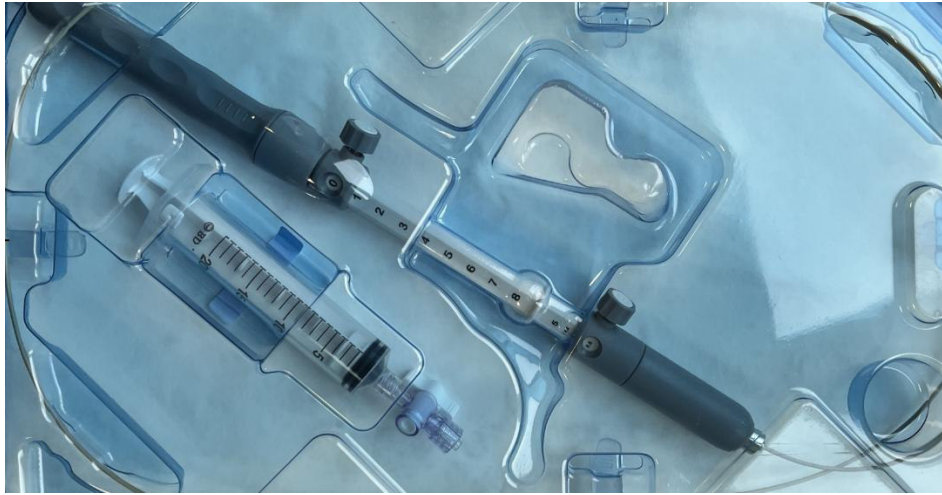


Рисунок 6 – Устройство для выполнения тонкоигольной биопсии при проведении эндоскопического ультразвукового исследования

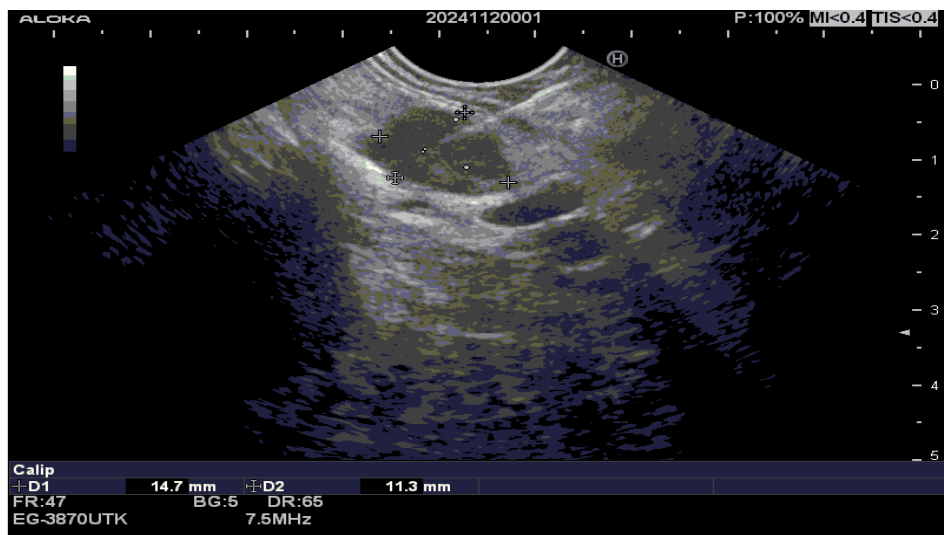


Рисунок 7 – Изображение, полученное при помощи эндоскопического УЗ-датчика при проведении биопсии новообразования ПЖ

2.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Исследование проведено с соблюдением требований Нац. стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).

Полученные данные обрабатывали при помощи программ Medcalc версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400 Ostend, Belgium) и «STATISTICA for Windows» (версия 13.0) (StatSoft, Inc., США), электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Для изучения и графического отображения данных, полученных в результате анализа, использовали: построение графиков, диаграмм и гистограмм разброса данных, определение типов распределений данных, расчет одномерных и многоуровневых таблиц, расчет средних значений, ошибок средних, среднеквадратических отклонений, а также медиан и квартилей. Статистический анализ характеристик качественных показателей (пол, стадии ЗНО поджелудочной железы, особенности клинического течения патологии и др.) проводили с помощью непараметрических методов с поправкой Йейтса (для малых групп), критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Сравнение изучаемых количественных параметров осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрата, t-критерия. Методы дисперсионного анализа (ANOVA), определение критерия Краскала-Уоллиса для независимых выборок и таблицы сопряженности. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Для корректировки результатов множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Критерием статистической достоверности считалось принятая в медицине величина $p < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты анализа статистических данных по злокачественным новообразованиям поджелудочной железы

По данным проведенного анализа в Санкт-Петербурге отмечалась разнонаправленная динамика 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, в 2022 году стандартизованный показатель (на 100 тыс. населения) составил 7,75. 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 8).

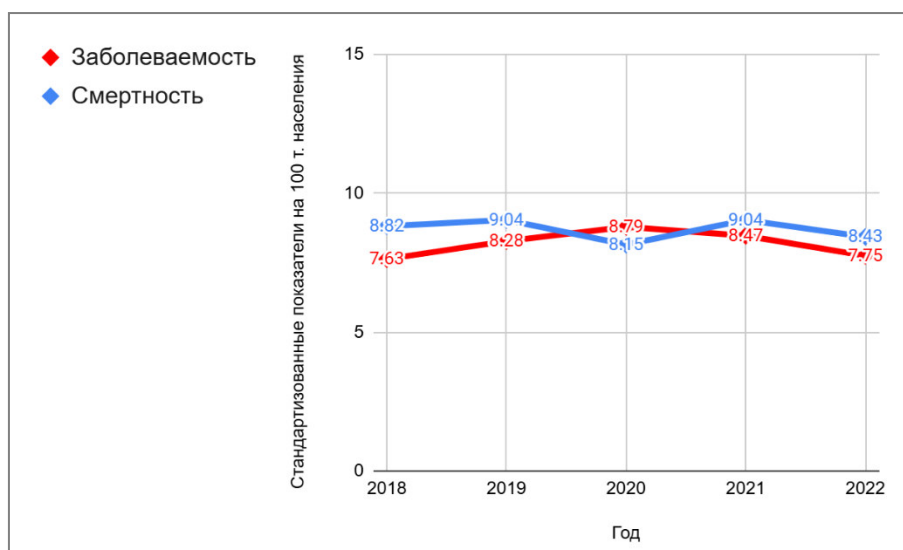


Рисунок 8 – Динамика статистических показателей злокачественных новообразований поджелудочной железы (первичная заболеваемость и смертность) среди взрослого населения СПб за период с 2018 по 2022 гг.

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

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 9).

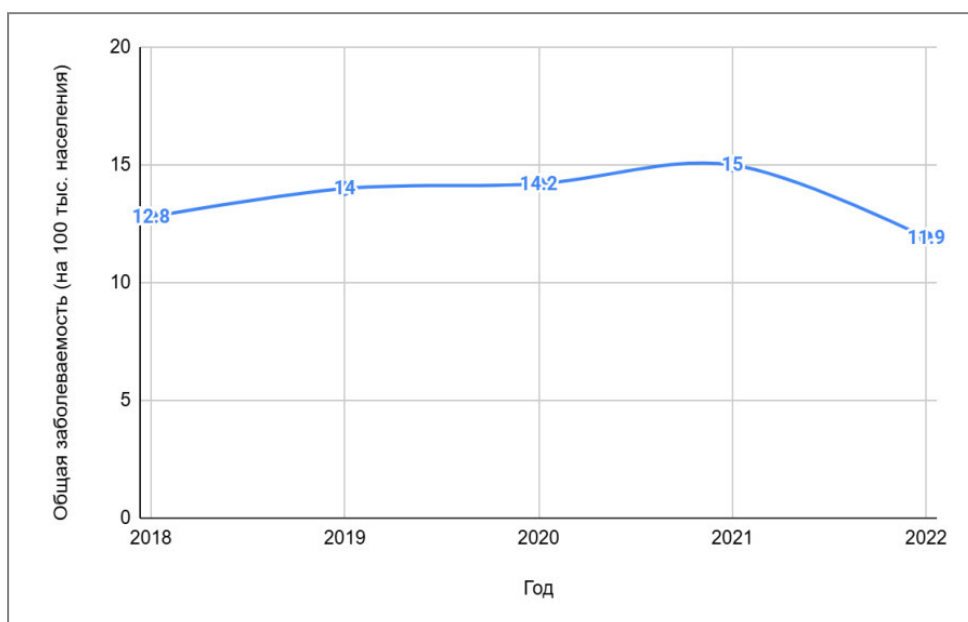


Рисунок 9 – Общая заболеваемость ЗНО ПЖ (на 100 тыс. населения), в СПб в динамике за период с 2018 по 2022 гг.

По данным проведенного анализа диагноз ЗНО ПЖ был впервые установлен 690 больным в г. Санкт-Петербурге за 2021 год, без учета посмертных. Из них 619 человек встали на учет в онкологические учреждения города. Половозрастная структура больных ЗНО ПЖ, получавших лечение в медицинских организациях г. Санкт-Петербурга за 2021 календарный год представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов с ЗНО ПЖ по полу и возрасту в г. Санкт-Петербурге за 2021 календарный год (n=619 пациентов)

Возраст	Распределение по полу, %	
	мужской	женский
До 50 лет	63,2	36,8
50-59 лет	64,1	35,9
60-69 лет	53,5	46,5
70 и более лет	37,8	62,2
M±m	64,6±1,7	69,7±1,9

Средний возраст пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, составил $66,8 \pm 1,5$ лет. В возрастной группе старше 70 лет преобладали больные женского пола и составили 62,2%. Удельный вес мужчин среди больных до 60 лет был больше и составил 63,2% в группе до 50 лет и 64,1% в возрастной группе 50-59 лет, соответственно. Обращает внимание, что соотношение мужчин и женщин в возрастной группе 60-69 лет составило 53,5% и 46,5%, соответственно. При сравнительном анализе выявлено, что возрастной состав больных женского пола был более старшим ($t=2,03$; $p=0,04$).

Распределение пациентов по стадиям на момент первичного обращения в медицинские организации СПб представлено на рисунке 10.

У 48,9% первичных 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%. У 4,1% больных стадия заболевания не была определена.

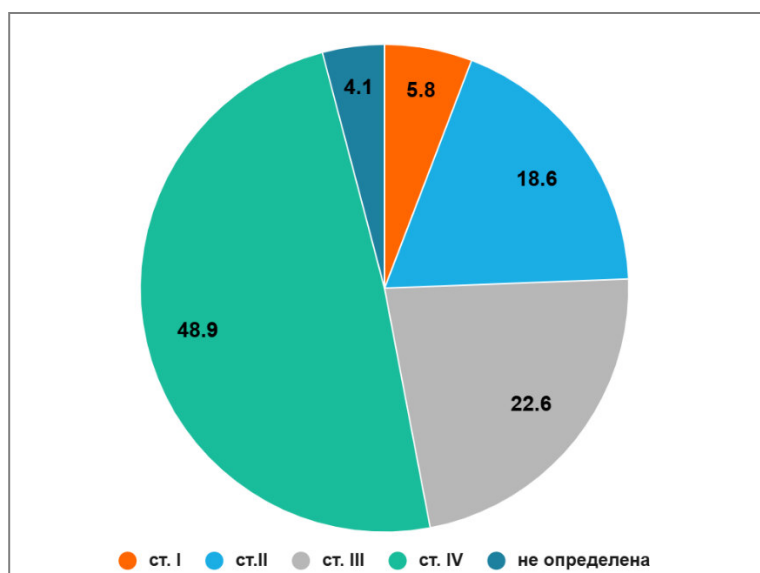


Рисунок 10 – Распределение больных ЗНО ПЖ по стадиям заболевания на момент первичного обращения за медицинской помощью в СПб в 2021 году (n=619 пациентов)

Распределение больных ЗНО ПЖ в зависимости от возраста и установленной стадии заболевания представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение по возрасту и стадии опухолевого процесса больных ЗНО ПЖ на момент первичного обращения в медицинские учреждения Санкт-Петербурга в 2021 календарном году (n=619 пациентов)

Стадия опухолевого процесса	Возраст (лет)				
	до 50 (%)	50-59 (%)	60-69 (%)	70 и старше (%)	всего (%)
I	7,8	5,8	4,4	4,1	5,8
II	26,2	22,5	19,1	17,9	18,6
III	24,5	27,8	26,4	27,8	22,6
IV	40,6	42,5	49,2	48,4	48,9
Стадия не определена	0,9	1,4	0,9	1,8	4,1
Итого	100	100	100	100	100

До 70% составили больные ЗНО ПЖ с III и IV стадией заболевания во всех возрастных группах. 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.

Морфологическая верификация была выполнена у 68,3% больных. ПАПЖ установлена у 72,0% больных, у 25,3% было диагностировано НЭО ПЖ, у 2,7% прочие новообразования, среди которых встречались ацинарная карцинома, цистаденокарцинома, а также метастазы ЗНО других первичных локализаций в ПЖ.

Наибольший показатель смертности наблюдался в возрастных группах «60-69 лет» и «старше 70 лет» и составил 45% и 35,1%, соответственно. Меньшую часть составили больные в возрасте 50-59 лет – 14,5%. Среди пациентов до 50 лет, показатель смертности составил 5,4%. Половозрастная структура смертности больных ЗНО ПЖ в г. Санкт-Петербурге за 2021 год представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Половозрастная структура смертности больных ЗНО ПЖ в г. Санкт-Петербурге за 2021 календарный год (n=619 пациентов)

Возраст	Распределение по полу, %	
	мужской	женский
До 50 лет	68,4	31,6
50-59 лет	66,3	33,7
60-69 лет	55,4	44,6
70 и более лет	36,8	63,2
M±m	65,7±1,7	71,6±2,1

Одногодичная летальность за 2021 календарный год от ЗНО ПЖ составила 64,1%. Средний возраст пациентов, умерших от ЗНО ПЖ, составил 68,8±1,9 лет. В возрастной группе старше 70 лет преобладали больные женского пола составили 63,2% в структуре смертности. В структуре смертности от ЗНО ПЖ

до 60 лет преобладали пациенты мужского пола: 68,4% в возрастной группе до 50 лет, 66,3% в группе 50-59 лет. В возрастной группе 60-69 лет соотношение мужчин и женщин составило 55,4% и 44,6%, соответственно. Средний возраст женщин умерших от ЗНО ПЖ был $71,6 \pm 2,1$ года, мужчин – $65,7 \pm 1,7$ года. При сравнительном анализе выявлено, что возрастной состав больных женского пола умерших от ЗНО ПЖ был более старшим ($t=2,18$; $p=0,028$).

Распределение ведущих клинических проявлений ЗНО ПЖ, вследствие которых больные были вынуждены впервые обратиться за медицинской помощью представлено на рисунке 11.

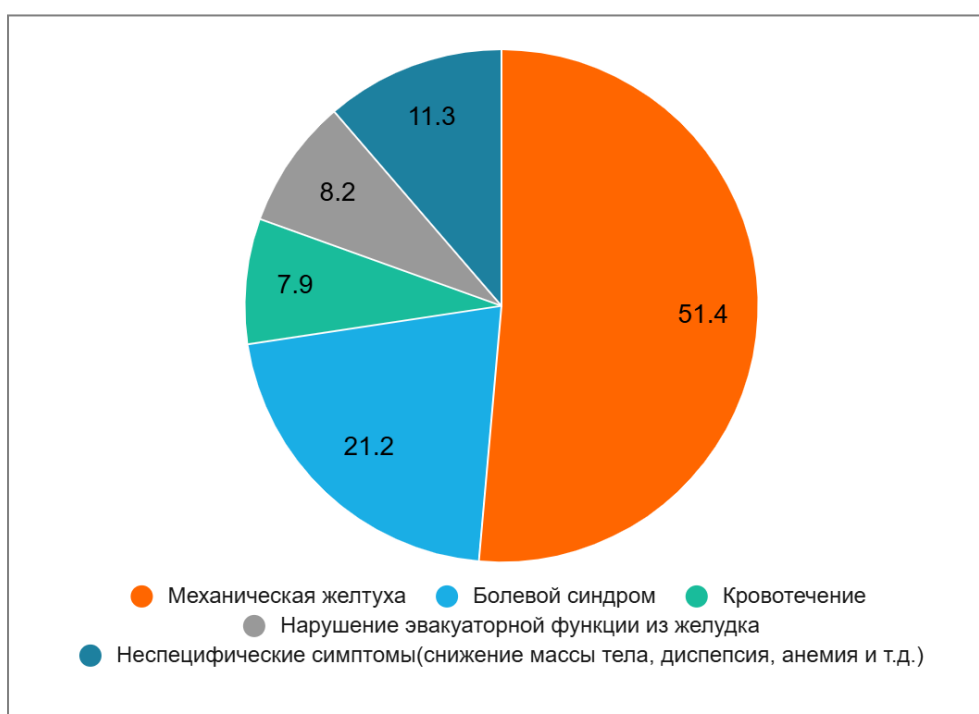


Рисунок 11 – Распределение клинических проявлений у больных ЗНО ПЖ, при первичном обращении за медицинской помощью (n=619 пациентов)

Самыми частыми проявлениями ЗНО ПЖ, которые побуждали пациентов обращаться в медицинские организации СПб в 2021 году были механическая желтуха и абдоминальный болевой синдром, которые составили 51,4% и 21,2%, соответственно. 7,9% больных ЗНО ПЖ были госпитализированы в связи с клинической картиной кровотечения. В связи с развитием нарушений

эвакуаторной функции из верхних отделов ЖКТ за медицинской помощью обратились 8,2% пациентов. «Неспецифическая» онкологическая симптоматика, такая как: снижение массы тела, анемия, диспептические явления – привела к обращению за медицинской помощью 11,3% больных ЗНО ПЖ.

3.2 Результаты анализа статистических данных по сахарному диабету

При анализе заболеваемости СД, в том числе ВВСД, за период с 2018 по 2022 гг. не выявлено значимой динамики (представлено на рисунках 12 и 13), 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).

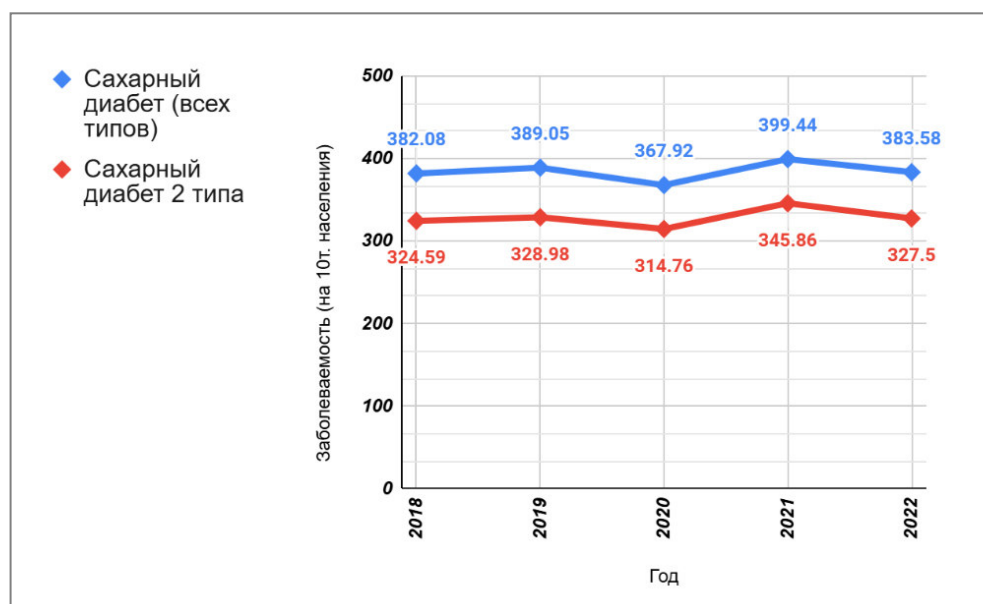


Рисунок 12 – Динамика показателя заболеваемости сахарным диабетом среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

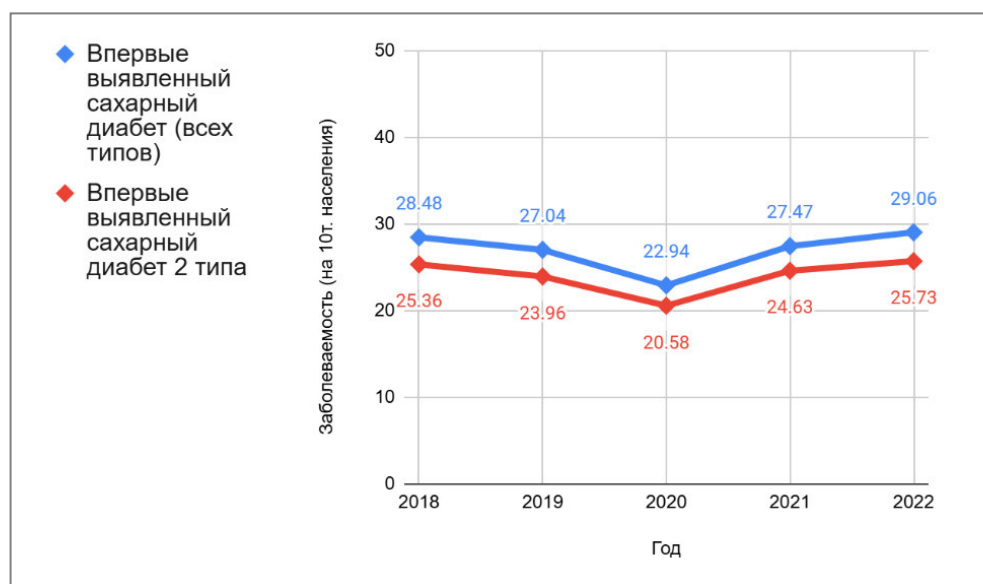


Рисунок 13 – Динамика показателя заболеваемости сахарным диабетом (только впервые выявленные случаи) среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

При анализе динамики показателя общей заболеваемости СД 2 типа (на 100 тыс. населения) отмечается тенденция к снижению показателя (рисунок 14) с 2914,4 до 2679,3 в период с 2018 по 2022 гг.

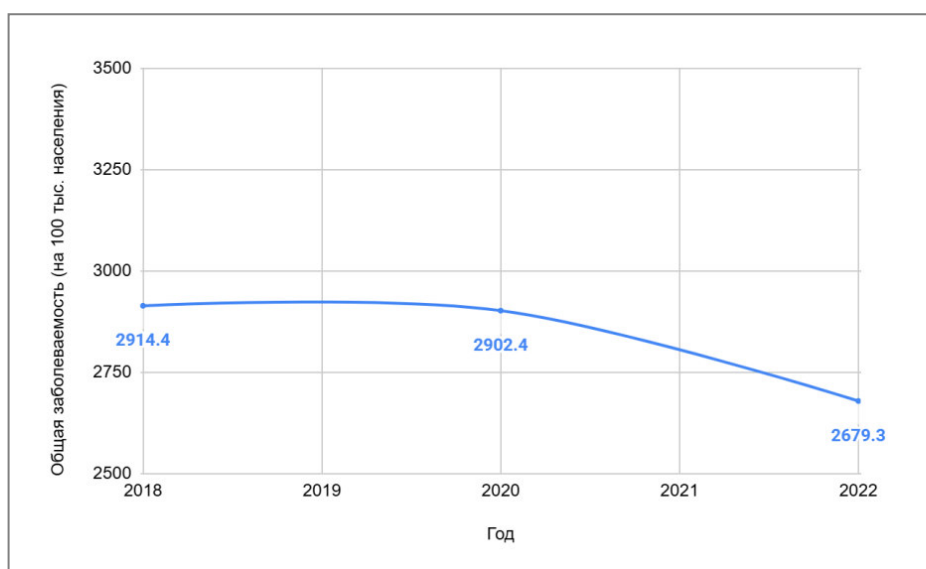


Рисунок 14 – Динамика показателя общей заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 2018 по 2022 гг.

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 15).

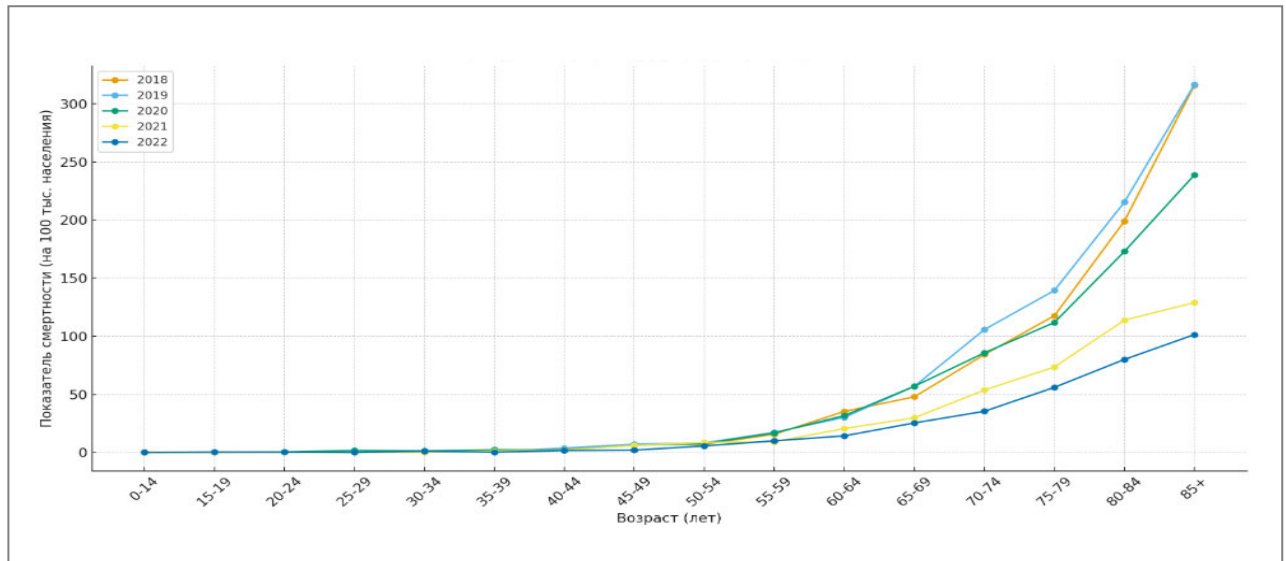


Рисунок 15 – Динамика показателя смертности населения Санкт-Петербурга, страдающего сахарным диабетом, за период с 2018 по 2022 гг.

Показатель смертности населения СПб в разных возрастных группах от СД представлена на рисунке 16.

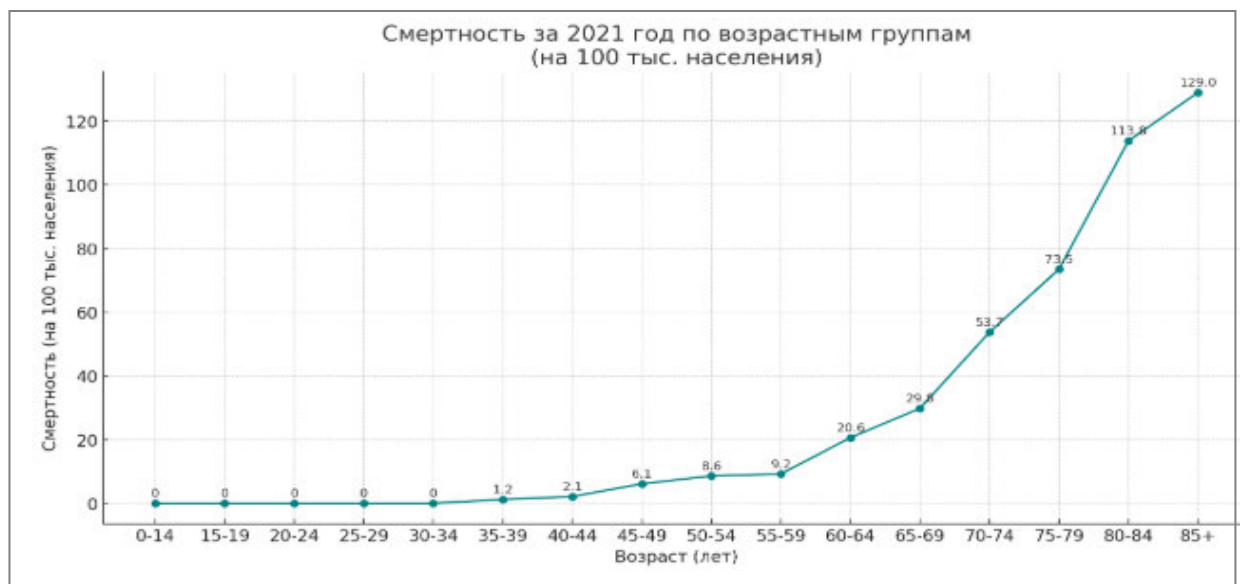


Рисунок 16 – Показатель смертности населения г. Санкт-Петербург от сахарного диабета в разрезе возрастных групп среди обоих полов за 2021 год

Наблюдается неуклонная тенденция к росту смертности населения, страдающего СД. Обращает на себя внимание, увеличение показателя в возрастной группе 60-64 лет, по сравнению с группой 55-59 лет в 2 раза ($p < 0,05$), с последующим нарастанием показателя в более старших возрастных группах. Показатель смертности населения Санкт-Петербурга в разрезе рубрики причины смерти «СД» за 2021 год представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Показатель смертности населения Санкт-Петербурга в разрезе рубрики причины смерти «Сахарный диабет» за 2021 год

Причина смерти	Код МКБ-10	Смертность на 100 тыс. населения	Структура смертности сахарного диабета, %
Сахарный диабет	E10-E14	14,5	100
Инсулинозависимый сахарный диабет	E10	0,6	4,1
Инсулиннезависимый сахарный диабет	E11	13	89,7
Другие типы сахарного диабета	E12-E14	0,9	6,2

В СПб в 2021 году зарегистрировано 179 270 пациентов, страдающих СД. Доля взрослого населения (старше 18 лет), составила 176 597 больных, среди которых 152 908 наблюдаются по поводу диагноза СД 2 типа, из них 36,2% мужчин и 63,8% женщин. Зарегистрированные в г. Санкт-Петербурге случаи СД среди взрослого населения, в том числе впервые выявленные, за 2021 календарный год представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Зарегистрированные случаи заболеваний сахарным диабетом у взрослого населения за календарный 2021 год в г. Санкт-Петербург

Год	Случаи заболевания среди взрослого населения							
	Сахарный диабет I типа (рубрика E10 по МКБ-10)		Сахарный диабет II типа (рубрика E11 по МКБ-10)		Сахарный диабет других типов (рубрики E12-E14 по МКБ-10)		Сахарный диабет всех типов (рубрики E10-E14 по МКБ-10)	
	ВВСД	Всего	ВВСД	Всего	ВВСД	Всего	ВВСД	Всего
2021	1 168	20 587	10 888	152 908	88	3 102	12 144	176 597

Наибольший удельный вес среди групп имеют пациенты с СД 2 типа ($p < 0,05$). СД 1 типа составил 20 587 случаев, впервые диагноз был установлен был у 1 168 пациентов. На СД 2 типа пришлось 152 908 случаев, из которых ВВСД зарегистрирован у 10 888 пациентов. СД других типов (рубрики «E12-E14» по «МКБ-10») отмечен у 3 102 больных, среди которых 88 человек с впервые установленным диагнозом. Количество пациентов с ВВСД составило 7,2% в структуре зарегистрированных случаев СД 2 типа за 2021 год, в СПб. Возрастной состав больных с ВВСД 2 типа представлен на рисунке 17.

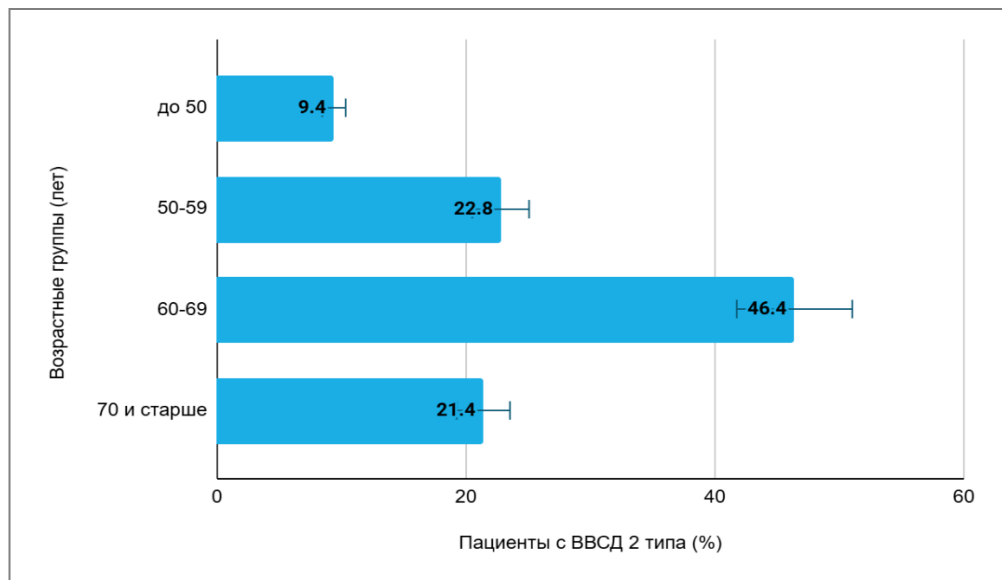


Рисунок 17 – Возрастной состав больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в Санкт-Петербурге за 2021 год

В структуре ВВСД преобладают пациенты в возрасте 50-75 лет ($p < 0,05$). Данную группу составили 8 452 человек или 77,6% от всех впервые выявленных случаев СД 2 типа за 2021 год в г. Санкт-Петербурге, при этом пиковые значения установления диагноза приходятся на возрастную группу 55-69 лет.

3.3 Результаты анализа клинических и лабораторных особенностей сахарного диабета 2 типа у больных злокачественными новообразованиями 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 группы вошли 35 пациентов, новообразования ПЖ, у которых имели другую гистологическую структуру (нейроэндокринные образования, ацинарная карцинома). Распределение больных ПАПЖ по полу и возрасту представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение больных ПАПЖ по полу и возрасту (n=141)

Возраст	Мужчины	Женщины
40-49	6	4
50-59	26	21
60-69	23	19
70-79	17	20
80 и старше	2	3
Всего, n (%)	74 (52,5)	67 (47,5)

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 ($p < 0,05$).

Распределение по полу и возрасту больных с другими новообразованиями ПЖ представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение больных с другими новообразованиями ПЖ по полу и возрасту (n=35)

Возраст	Мужчины	Женщины
30-39	2	3
40-49	7	9
50-59	5	6
60-69	2	1
Всего, n (%)	16 (45,7)	19 (54,3)

Возраст больных с другими новообразования 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 18, 19).

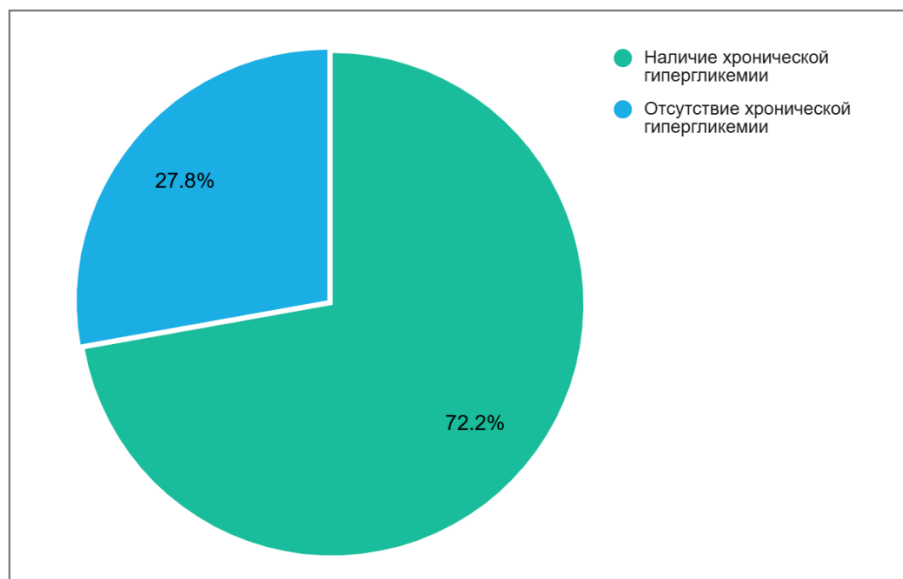


Рисунок 18 – Распределение больных с ПАПЖ в зависимости от наличия хронической гипергликемии (n=141)

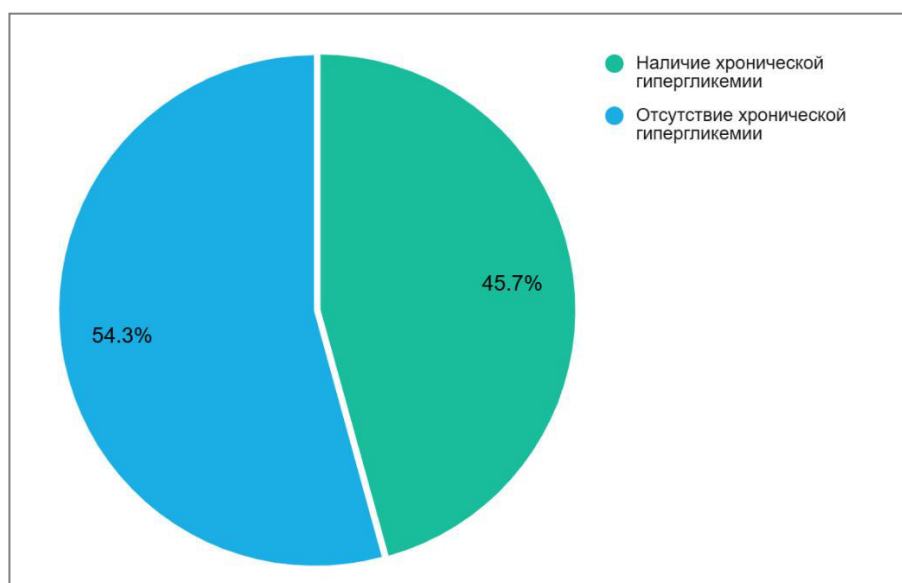


Рисунок 19 – Распределение больных с другими новообразованиями ПЖ в зависимости от наличия хронической гипергликемии (n=35)

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. Хроническая гипергликемия у больных РПЖ была обусловлена СД 2 типа у 68 больных и предиабетом у 28 пациентов.

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: 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. На рисунке 20 представлено распределение больных РПЖ в зависимости от времени, прошедшего с момента установления диагноза СД 2 типа.

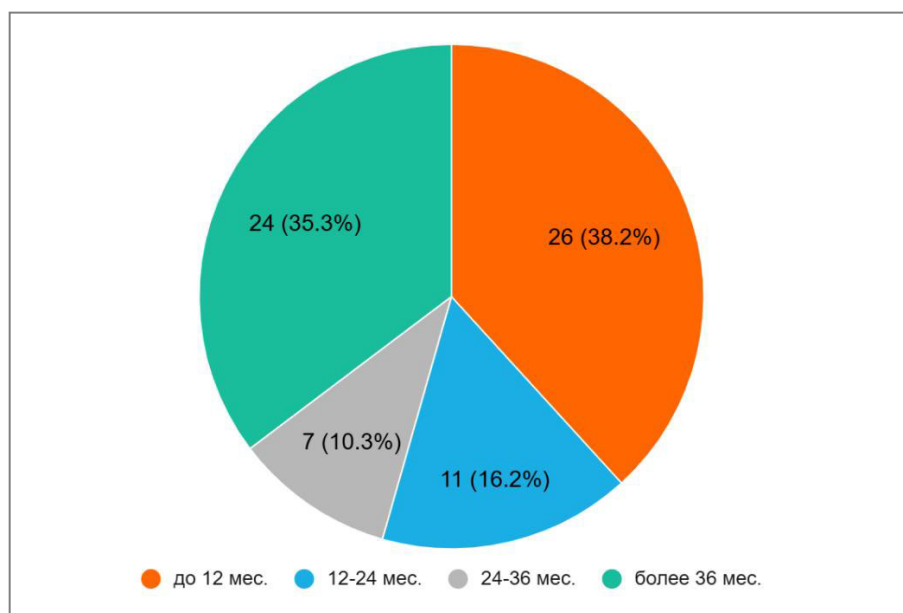


Рисунок 20 – Распределение больных РПЖ, в зависимости от времени, прошедшего с момента установления диагноза СД 2 типа ($n=68$)

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.

Статистический анализ антропометрических данных сравниваемых групп представлен в таблице 13 и рисунках 21-23.

Таблица 13 – Антропометрические данные сравниваемых групп больных (n=105)

Антропометрические данные	СД 2 типа <12 мес.; n=26; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа 12-24 мес.; n=11; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа 24-36 мес.; n=7; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа >36 мес.; n=24; Me (Q1;Q3)	КГ; n=37; Me (Q1;Q3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	I	II	III	IV	V	
Возраст в годах, лет	57 (53; 63)	59 (54; 65)	65 (53; 68)	63 (57; 69,5)	64 (55,5; 71)	I-IV: 0,008 I-V: 0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	22,2 (21,4; 24,3)	24,1 (21,5; 26,4)	23,6 (23,5; 29,5)	25,4 (23,6; 26,8)	23,5 (21,5; 24,9)	I-III:0,02 I-IV:<0,005
Площадь поверхности тела, м ²	1,82 (1,75; 1,89)	1,78 (1,75; 1,85)	1,82 (1,73; 1,83)	1,8 (1,75; 1,85)	1,82 (1,74; 1,87)	p=0,9496

Статистически значимых различий в возрасте пациентов сравниваемых групп не выявлено ($p>0,05$), однако при попарном сравнении между группами I-IV ($p=0,008$) и I-V ($p=0,01$) обнаружены достоверные различия. Наиболее молодая по возрастному составу была больных РПЖ, страдающих СД 2 типа <12 мес., медиана возраста составила 57 (53;63) лет.

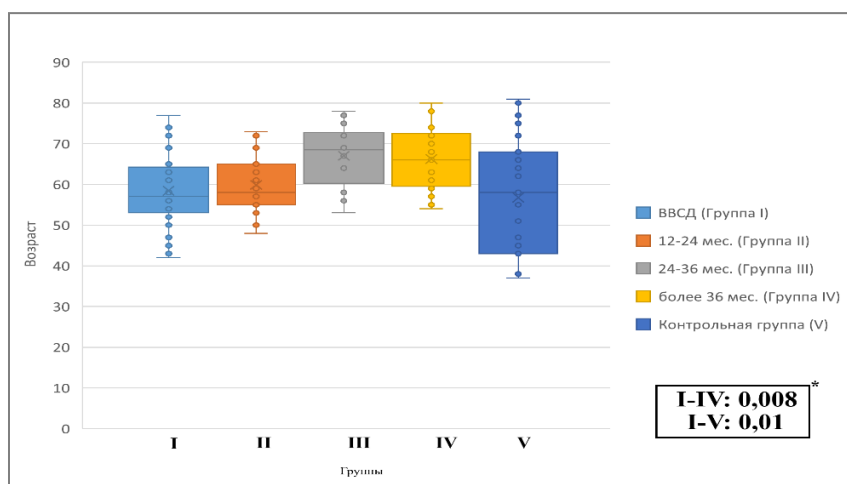


Рисунок 21 – Диаграмма, представляющая возраст больных в группах сравнения (n=105)

Выявлены статистически значимые различия ИМТ пациентов при попарном анализе групп I-III ($p=0,02$) и I-IV ($p<0,005$). Показатели ИМТ в группе больных с анамнезом СД 2 типа 24-36 месяцев (медиана 23,6 кг/м²) и более 36 мес. (медиана 25,4 кг/м²), были достоверно больше, чем в группе пациентов с анамнезом СД 2 типа менее 12 мес. (медиана 22,2 кг/м²).

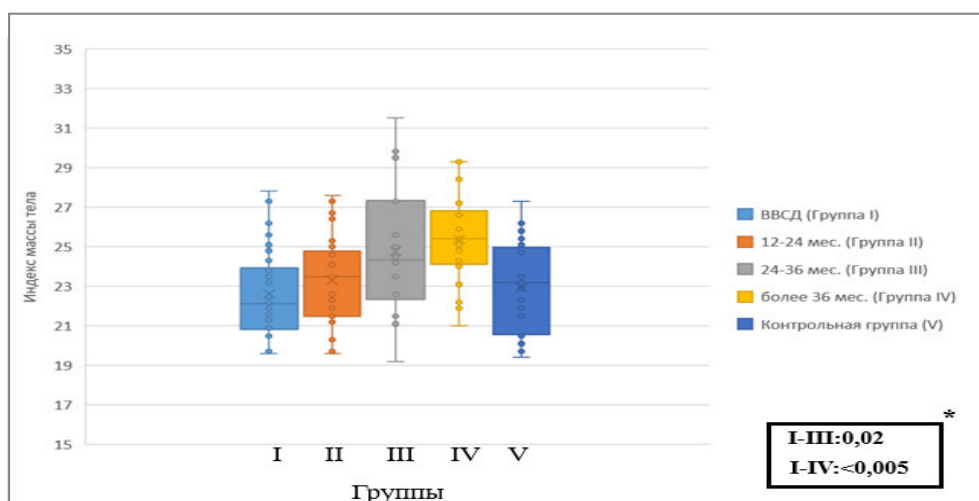


Рисунок 22 – Диаграмма, представляющая ИМТ больных в группах сравнения (n=105)

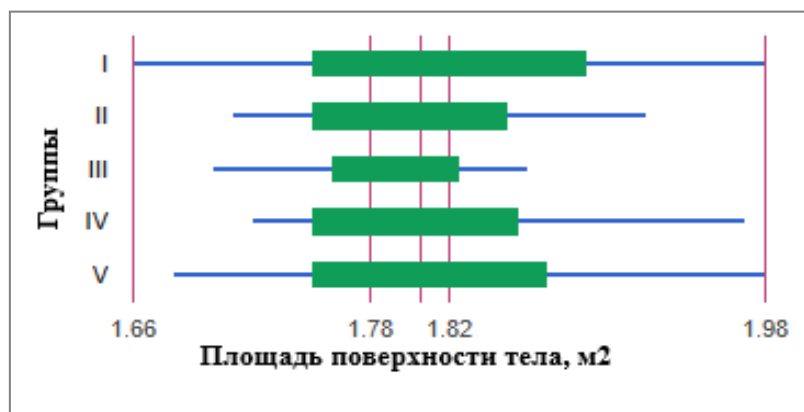


Рисунок 23 – Диаграмма, представляющая ППТ больных в группах сравнения (n=105)

При сравнении групп в отношении ППТ не обнаружено статистически значимых различий ($p>0,05$).

Статистический анализ применяемой терапии для компенсации углеводного обмена в сравниваемых группах представлен в таблице 14.

Таблица 14 – Применяемая терапия для компенсации углеводного обмена среди больных РПЖ, страдающих СД 2 типа (n=68)

Терапия для компенсации углеводного обмена	СД 2 типа <12 мес.; n=26; абс. (%)	СД 2 типа 12-24 мес.; n=11; абс. (%)	СД 2 типа 24-36 мес.; n=7; абс. (%)	СД 2 типа >36 мес.; n=24; абс. (%)	p, ТКФ ₂ p, ТКФ
	I	II	III	IV	
Диетотерапия	11 (42,3)	2 (18,2)	4 (57,1)	9 (37,5)	p=0,374
Пероральные сахароснижающие препараты	9 (34,6)	5 (45,5)	2 (28,6)	10 (41,7)	p=0,854
Инсулинотерапии	6 (23,1)	4 (36,3)	1 (14,3)	5 (20,8)	p=0,697

При анализе не выявлено статистической связи между видом применяемой терапии и длительностью СД 2 типа у пациентов в сравниваемых группах

($p>0,05$). Тем не менее, обращает на себя внимание 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.

Ведущие клинические особенности в сравниваемых группах больных представлены в таблице 15 и на рисунке 24.

Таблица 15 – Анализ ведущих клинических особенностей в сравниваемых группах (n=105)

Ведущие клинические особенности	Анамнез СД 2 типа до 12 мес., n=26; абс. (%)	Анамнез СД 2 типа от 12 мес. до 24 мес., n=11; абс. (%)	Анамнез СД 2 типа от 24 мес. до 36 мес., n=7; абс. (%)	Анамнез СД 2 типа более 36 мес., n=24; абс. (%)	КГ; n=37; абс. (%)	χ^2 (f=4, n=105)-test*, p, ТКФ
	I	II	III	IV	V	
Желтушность кожных покровов и слизистых	3 (11,5)	6 (54,5)	4 (57,1)	14 (58,3)	21 (56,8)	$\chi^2=16,3$ $p=0,002$ I-IV: <0,008 I-V: <0,008
Стеаторея	15 (57,7)	7 (63,6)	4 (57,1)	9 (37,5)	18 (48,6)	НЗ
Дискомфорт в эпигастральной области	18 (69,2)	8 (72,7)	6 (85,7)	10 (41,7)	22 (59,5)	НЗ
Снижение массы тела	5 (19,2)	6 (54,5)	5 (71,4)	11 (45,8)	25 (67,6)	$\chi^2= 15,9$; $p=0,003$ I-III=0,01 I-V: <0,008
Выраженная общая слабость	8 (30,8)	7 (63,6)	5 (71,4)	16 (66,7)	21 (56,8)	НЗ
Хронический абдоминальный болевой синдром	3 (11,5)	5 (45,4)	2 (28,6)	6 (25)	15 (40,5)	I-II=0,03 I-V=0,02

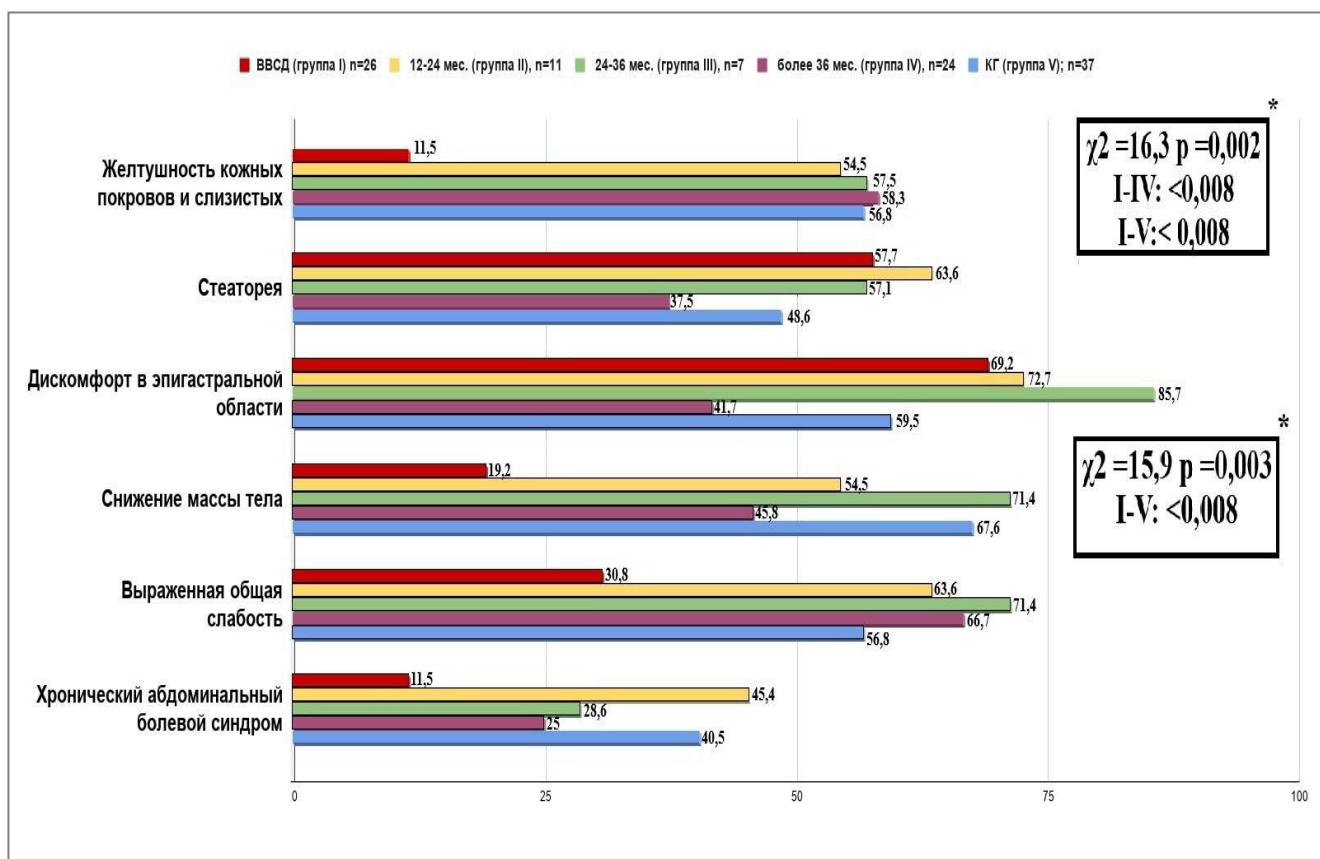


Рисунок 24 – Ведущие клинические проявления у больных в группах сравнения (n=105)

Больные с явлениями механической желтухи и снижением массы тела преобладали в группах II, III, IV и V ($\chi^2=16,3$; $p=0,002$), при попарном анализе выявлены значимые различия между группами I-IV и I-V ($p<0,008$). Стеаторея отмечалась практически в половине наблюдений, за исключением пациентов с анамнезом СД 2 типа более 36 мес. (37,5%), при этом не выявлено статистически значимых различий 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 статистические значимые различия между группами при анализе частоты жалоб на потерю массы тела ($\chi^2=15,9$; $p=0,003$), при попарном сравнении отмечены достоверные различия между группами I-III ($p=0,01$) и I-V ($p<0,008$). 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%), значимых различий не обнаружено ($p>0,05$), однако при попарном сравнении установлено, что группы I-II ($p=0,03$) и I-V ($p=0,02$) достоверно различались. Наиболее часто встречаемыми 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 ЭНЖП преобладали в группе больных с анамнезом СД 2 типа до 12 мес.

Статистический анализ лабораторных данных, которые отражают пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 в сравниваемых группах представлен в таблице 16 и на рисунках 25-30.

Таблица 16 – Анализ данных, которые отражают пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 в сравниваемых группах ($n=105$)

Лабораторные данные	СД 2 типа <12 мес.; $n=26$; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа 12-24 мес.; $n=11$; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа 24-36 мес.; $n=7$; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа >36 мес.; $n=24$; Me (Q1;Q3)	КГ; $n=37$; Me (Q1;Q3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	I	II	III	IV	V	
Амилаза панкреатическая, Ед/л	31,5 (27,1; 35,2)	32,3 (29,1; 35,5)	29,9 (26,4; 35,4)	35,4 (28,3; 40,4)	31,6 (26,7; 38,9)	0,5321
α -амилаза, Ед/л	61,05 (54,2; 66,7)	61,9 (56,2; 64,6)	61,4 (53,2; 63,9)	56,8 (53,4; 62,8)	62,6 (55,7; 66,3)	0,5617
Общий белок, г/л	58,8 (52,4; 66,5)	61,1 (57,3; 64)	59,1 (57; 64,5)	61,8 (58,4; 63,2)	61,9 (56,1; 65,7)	0,9689
Альбумин, г/л	36,7 (34,7; 40,2)	38,1 (35,5; 41,7)	38,9 (36,5; 41)	39,5 (36,7; 41,8)	37,3 (35,1; 43,75)	0,4232

Продолжение таблицы 16

Лабораторные данные	СД 2 типа <12 мес.; n=26; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа 12-24 мес.; n=11; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа 24-36 мес.; n=7; Me (Q1;Q3)	СД 2 типа >36 мес.; n=24; Me (Q1;Q3)	КГ; n=37; Me (Q1;Q3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	I	II	III	IV	V	
HbA1c, %	8,0 (7,7; 8,6)	7,7 (7,3; 8,1)	7,7 (7,3; 8,8)	7,6 (7,3; 8,4)	–	0,4419
СА 19-9, Ед/мл	214,6 (135; 343,4)	272,4 (232,5; 354)	337,6 (221; 671,7)	365,8 (202,5; 465,1)	272,4 (172,7; 456)	0,1064 I-IV: 0,01 I-V: 0,04

Статистически значимых различий в уровнях панкреатической амилазы, α -амилазы, общего белка и гликированного гемоглобина у пациентов в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$). У больных с анамнезом СД 2 типа менее 12 мес. (группа I) чаще наблюдалась гипоальбуминемия, чем у пациентов с анамнезом СД 2 типа более 36 мес. (группа IV), медианы составили 36,7 г/л и 39,5 г/л, соответственно. Однако, эти различия не были статистически значимыми ($p>0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в группах по уровню онкомаркера СА 19-9 ($p=0,1064$). Однако, при проведении попарных тестов установлено, что в группе I уровень СА19-9 был достоверно ниже, чем в группах IV ($p=0,01$) и 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.

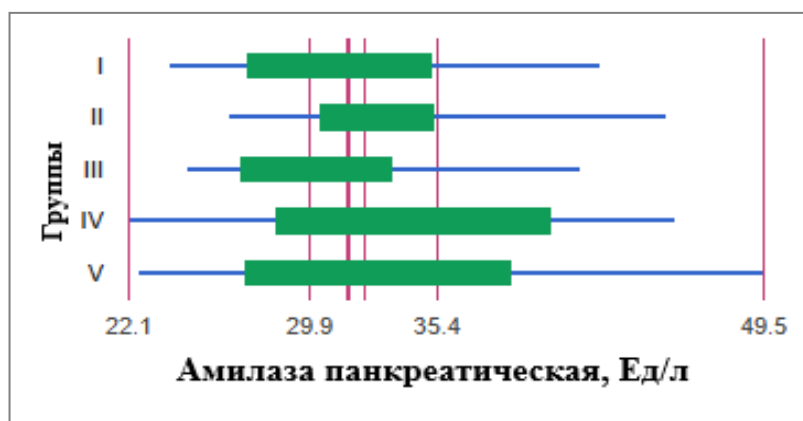


Рисунок 25 – Диаграмма, представляющая уровень панкреатической амилазы (Ед/л) у больных в группах сравнения (n=105)

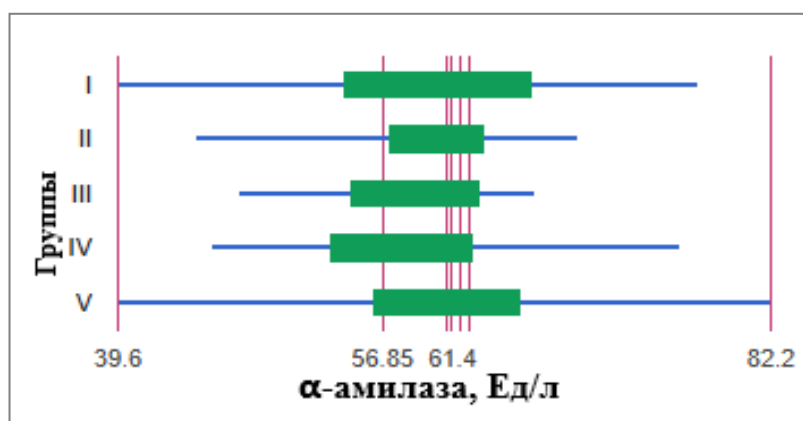


Рисунок 26 – Диаграмма, представляющая уровень α -амилазы (Ед/л) у больных в группах сравнения (n=105)

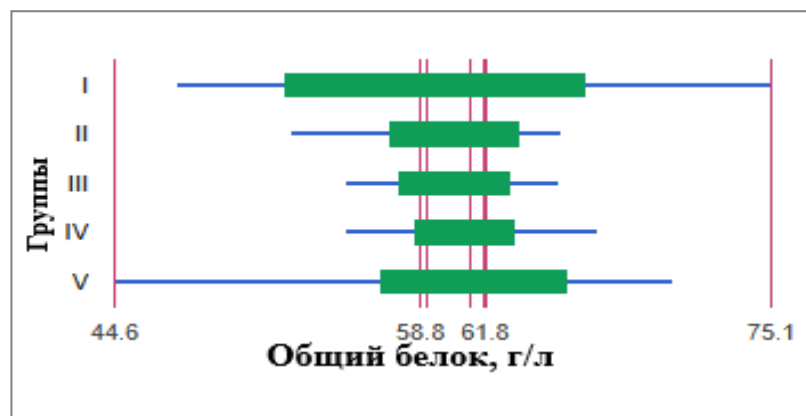


Рисунок 27 – Диаграмма, представляющая уровень общего белка (г/л) у больных в группах сравнения (n=105)

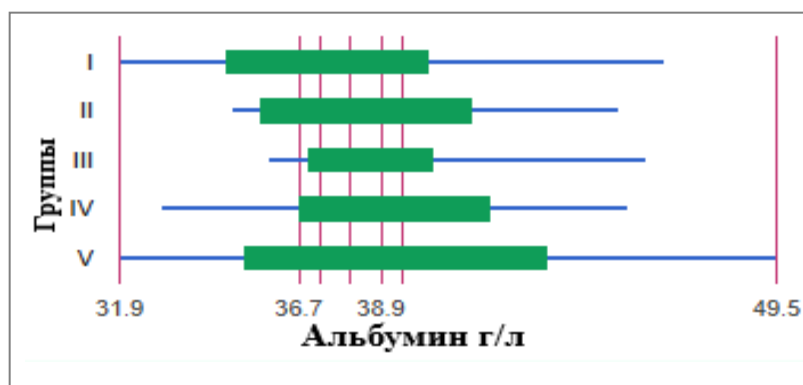


Рисунок 28 – Диаграмма, представляющая уровень альбумина (г/л) у больных в группах сравнения (n=105)

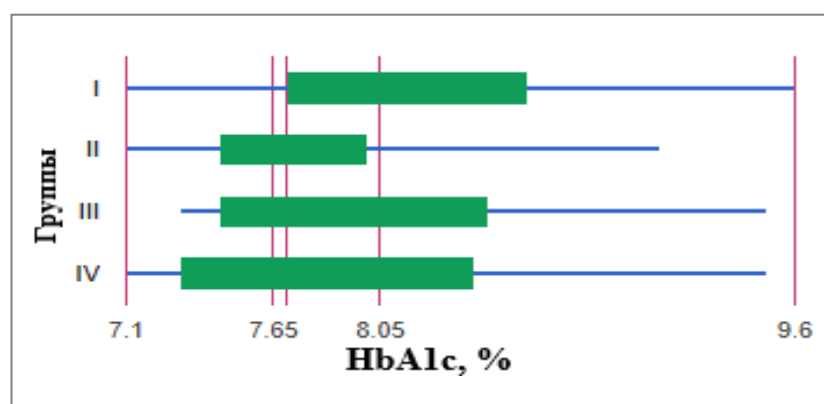


Рисунок 29 – Диаграмма, представляющая уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) у больных в группах сравнения (n=68)

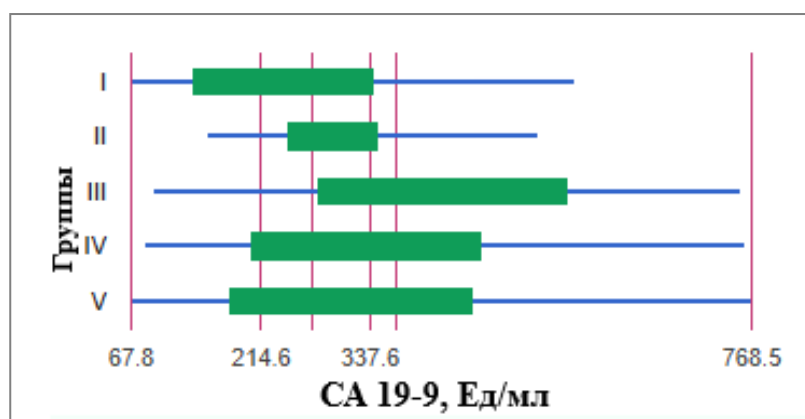


Рисунок 30 – Диаграмма, представляющая уровень онкомаркера углеводный антиген СА 19-9 (Ед/мл) у больных в группах сравнения (n=105)

Корреляционный анализ лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 в сравниваемых группах представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Корреляционный анализ лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 (n=105)

Показатели для корреляционного анализа	СД 2 типа <12 мес.; Группа I		СД 2 типа 12-24 мес.; Группа II		СД 2 типа 24-36 мес.; Группа III		СД 2 типа >36 мес.; Группа IV		КГ; Группа V	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Амилаза панкреатическая / α -амилаза	0,403	0,041	0,087	НЗ	0,583	НЗ	0,167	НЗ	0,44	0,006
Амилаза панкреатическая / Общий белок	-0,214	НЗ	-0,322	НЗ	-0,435	НЗ	0,091	НЗ	-0,303	НЗ
Амилаза панкреатическая / Альбумин	-0,047	НЗ	-0,255	НЗ	-0,212	НЗ	0,090	НЗ	-0,153	НЗ
Амилаза панкреатическая / HbA1c	-0,209	НЗ	-0,491	НЗ	0,536	НЗ	0,109	НЗ	–	–
Амилаза панкреатическая / C19-9	-0,491	0,01	0,105	НЗ	0,378	НЗ	-0,066	НЗ	-0,185	НЗ
α -амилаза / Общий белок	0,171	НЗ	-0,300	НЗ	-0,754	НЗ	0,053	НЗ	0,237	НЗ
α -амилаза / альбумин	0,133	НЗ	0,500	НЗ	-0,238	НЗ	0,361	НЗ	0,237	НЗ
α -амилаза / HbA1c	-0,095	НЗ	-0,184	НЗ	0,554	НЗ	0,131	НЗ	–	–
α -амилаза / СА 19-9	-0,575	0,002	0,275	НЗ	-0,188	НЗ	0,096	НЗ	-0,292	НЗ

Продолжение таблицы 17

Показатели для корреляционного анализа	СД 2 типа <12 мес.; Группа I		СД 2 типа 12-24 мес.; Группа II		СД 2 типа 24-36 мес.; Группа III		СД 2 типа >36 мес.; Группа IV		КГ; Группа V	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Общий белок / Альбумин	0,389	0,049	0,526	НЗ	0,601	НЗ	0,411	0,04	0,688	0,000002
Общий белок / HbA1c	0,055	НЗ	0,120	НЗ	-0,175	НЗ	-0,010	НЗ	—	—
Общий белок / СА 19-9	-0,047	НЗ	0,119	НЗ	0,487	НЗ	-0,018	НЗ	-0,113	НЗ
Альбумин / HbA1c	0,168	НЗ	-0,087	НЗ	0,149	НЗ	-0,010	НЗ	—	—
Альбумин / СА 19-9	0,238	НЗ	0,497	НЗ	0,140	НЗ	0,300	НЗ	0,154	НЗ
HbA1c / СА 19-9	0,022	НЗ	-0,174	НЗ	0,098	НЗ	-0,455	0,02	—	—

Результаты корреляционного анализа Пирсона показали, что существует значимая положительная корреляция средней силы ($r=,403$, $p=,041$) между уровнями Панкреатической амилазы и α -амилазы, значимая отрицательная корреляция средней силы ($r=,491$, $p=,011$) между уровнями амилазы панкреатической и углеводного антигена СА19-9, значительная отрицательная корреляция ($r=,576$, $p=,002$) между уровнями α -амилазы и углеводного антигена СА19-9, значимая положительная корреляция средней силы ($r=,389$, $p=,049$) между уровнями общего белка и альбумина у в группе больных с анамнезом СД 2 типа менее 12 мес.

Результаты корреляционного анализа Пирсона показали, что существует значимая положительная корреляция средней силы ($r=,411$, $p=,046$) между уровнями общего белка и альбумина, значимая отрицательная корреляция средней силы ($r=,455$, $p=,025$) между уровнями гликозилированного гемоглобина и углеводного антигена СА 19-9 в группе пациентов с анамнезом СД 2 типа более 36 мес.

Результаты корреляционного анализа по методу Пирсона показали, что существует значимая положительная корреляция средней силы ($r=,44$, $p=,006$) между уровнями Панкреатической амилазы и α -амилазы, значительная положительная взаимосвязь ($r=,688$, $p<,001$) между уровнями общего белка и альбумина у больных с анамнезом СД 2 типа более 36 мес.

Результаты корреляционного анализа по методу Пирсона показали, что существует значимая положительная корреляция средней силы ($r=,44$, $p=,006$) между уровнями панкреатической амилазы и α -амилазы, значительная положительная взаимосвязь ($r=,688$, $p<,001$) между уровнями общего белка и альбумина у пациентов КГ.

Результаты статистического анализа размеров опухолевого узла ПЖ в сравниваемых группах представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Анализ размеров опухолевого узла ПЖ в сравниваемых группах ($n=105$)

Размер опухолевого узла в поджелудочной железе (в наибольшем измерении)	СД 2 типа <12 мес.; $n=26$; абс. (%)	СД 2 типа 12-24 мес.; $n=11$; абс. (%)	СД 2 типа 24-36 мес.; $n=7$; абс. (%)	СД 2 типа >36 мес.; $n=24$; абс. (%)	КГ; $n=37$; абс. (%)	χ^2 ($f=4$, $n=105$)- test*, p p , ТКФ ₂ p , ТКФ
	I	II	III	IV	V	
До 20 мм	9 (34,6)	2 (18,2)	1 (14,3)	6 (25)	8 (21,6)	$p>0,05$
21-40 мм	12 (46,2)	5 (45,4)	2 (28,6)	8 (33,3)	13 (35,1)	$p>0,05$
Более 40 мм	5 (19,2)	4 (36,4)	4 (57,1)	10 (41,7)	16 (43,2)	$p>0,05$

В группах I и II чаще встречались новообразования менее 40 мм, чем в других группах. У больных РПЖ, с анамнезом СД 2 типа менее 12 месяце образования до 20 мм наблюдались у 34,6%, 21-40 мм – у 46,2%. В группе II размеры опухолевого узла менее 20 мм встречались у 18,2%, 21-40 мм у 45,4%.

Однако, при дальнейшем анализе статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($p>0,05$).

3.4 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. Половозрастная структура пациентов проспективной группы представлена на рисунке 31.

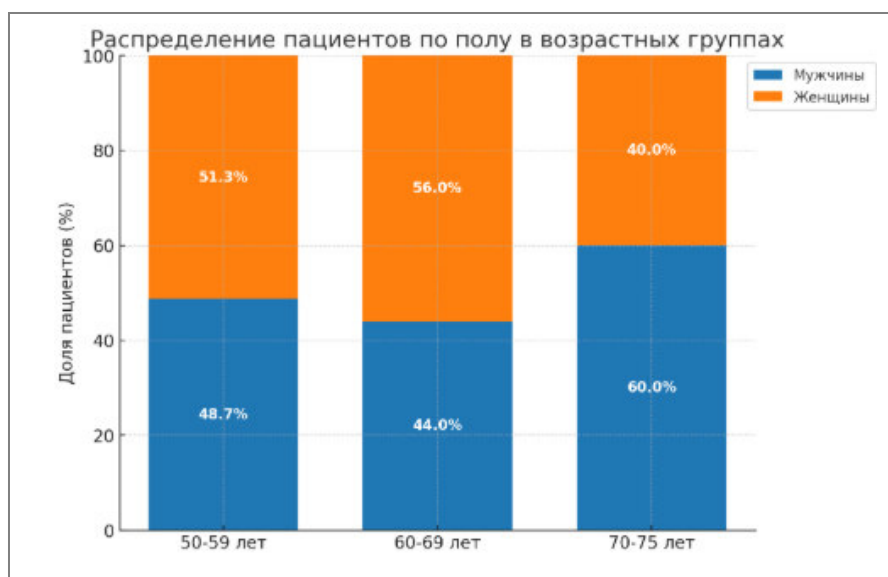


Рисунок 31 – Столбчатая гистограмма, отражающая половозрастную структуру пациентов проспективной группы (n=67)

Среди участников исследования преобладали пациенты в возрасте 50-59 лет (n=37), доля которых составила 55,2%. Соотношение мужчин и женщин среди набранных пациентов составило практически 1:1 в возрастной группе от 50 до 69 лет, среди участников старше 70 лет преобладали мужчины, доля которых составила 60%.

Распределение пациентов в проспективной группе в зависимости от совокупности «больших» и «малых» критериев представлено на рисунке 32.

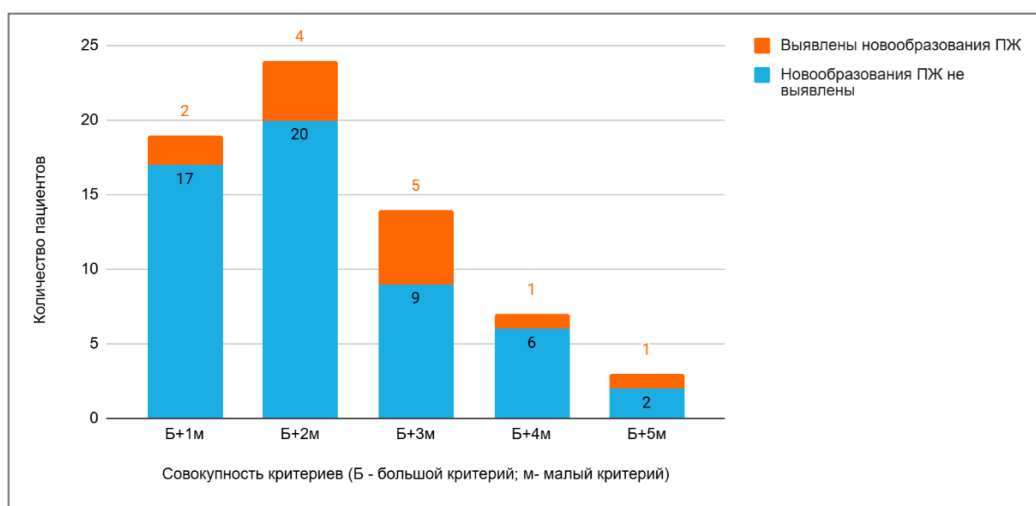


Рисунок 32 – Распределение пациентов в проспективной группе в зависимости от совокупности «больших» и «малых» критериев (n=67)

По данным инструментальных методов исследования (УЗИ и МСКТ ОБП) при обследовании 67 пациентов с ВВСД в возрасте от 50 до 75 лет у 39 человек отмечались диффузные изменения ткани ПЖ. Объемные новообразования ПЖ выявлены у 13 больных.

Изменения ПЖ, выявленные по данным инструментальных методов исследования у пациентов в проспективной части исследования (n=67) представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Изменения ПЖ, выявленные по данным инструментальных методов исследования у пациентов в проспективной части исследования (n=67)

Диффузные изменения ПЖ (Абс.)	Объемные новообразования ПЖ (Абс.)			Всего (абс.)	
	Выявлены				Не выявлены
	до 2 см в наибольшем измерении	2-4 см в наибольшем измерении	более 4 см в наибольшем измерении		
Выявлены	3	5	1	30	39
Не выявлены	1	3	0	24	28
Всего	4	8	1	54	67

По данным инструментальных методов исследования новообразования до 2 см в наибольшем измерении (соответствует критерию T1 по международной классификации TNM-10, Приложение Д-Ж), выявлены у 4 пациентов. Новообразования от 2 до 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.

С целью получения материала для патоморфологического исследования у 8 пациентов применялось 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. Распределение больных в основной группе в зависимости от морфологии опухоли (n=13) представлена на рисунке 33.

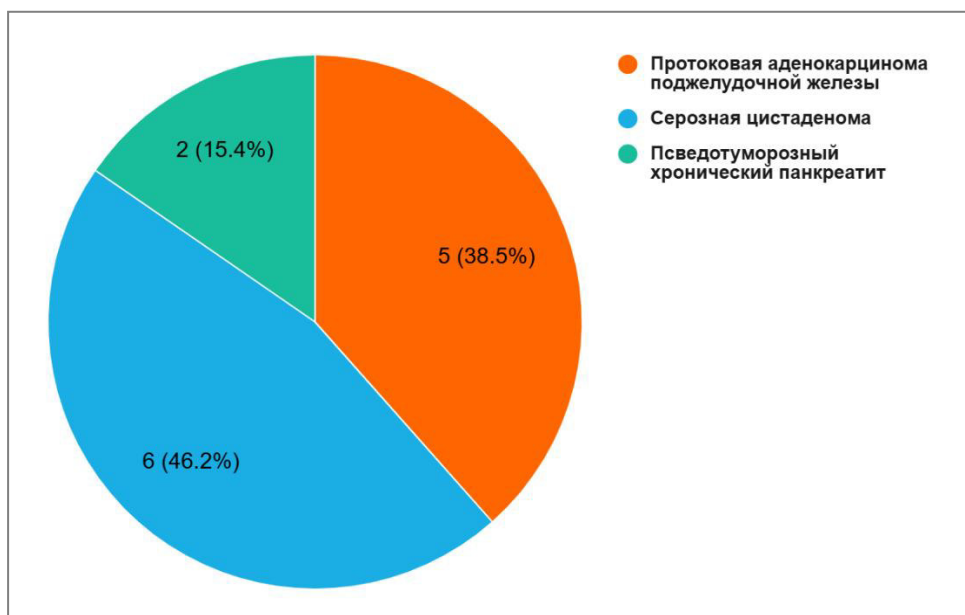


Рисунок 33 – Распределение больных в основной группе в зависимости от морфологии опухоли (n=13)

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.

Для статистической обработки данных пациенты проспективной части исследования разделены на 3 группы: 1) больные с ПАПЖ; 2) пациенты с доброкачественными новообразованиями ПЖ (ДНПЖ); 3) контрольная группа (КГ) – участники исследования без объемных новообразований в структуре ПЖ.

Статистический анализ возраста и антропометрических данных сравниваемых групп представлен в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ возраста и антропометрических данных сравниваемых групп больных (n=67)

Антропометрические данные	ПАПЖ (n=5); Me (Q1;Q3)	ДНПЖ (n=8); Me (Q1;Q3)	КГ (n=54); Me (Q1;Q3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	I	II	III	
Возраст в годах, лет	61 (55; 66,5)	64 (54,5; 70,5)	59 (55; 64,5)	p=0,672
Индекс массы тела, кг/м ²	21,7 (20,9; 24)	26,4 (25,9; 27,1)	25 (21; 26,8)	p=0,03 I-III: 0,01
Площадь поверхности тела, м ²	1,79 (1,76; 1,87)	1,84 (1,78; 1,85)	1,81 (1,75; 1,86)	p=0,957

При проведении статистического анализа не выявлено значимых различий в возрасте и ППТ ($p>0,05$) в исследуемых группах. Установлено, что ИМТ пациентов в группах проспективной части исследования достоверно различался ($p=0,03$), при попарном сравнении обнаружены статистически значимые различия между группами I и III ($p=0,01$). Медиана значения ИМТ среди больных ПАПЖ составила 21,7 (20,9; 24) кг/м², среди пациентов КГ 25 (21; 26,8) кг/м² (рисунок 34).

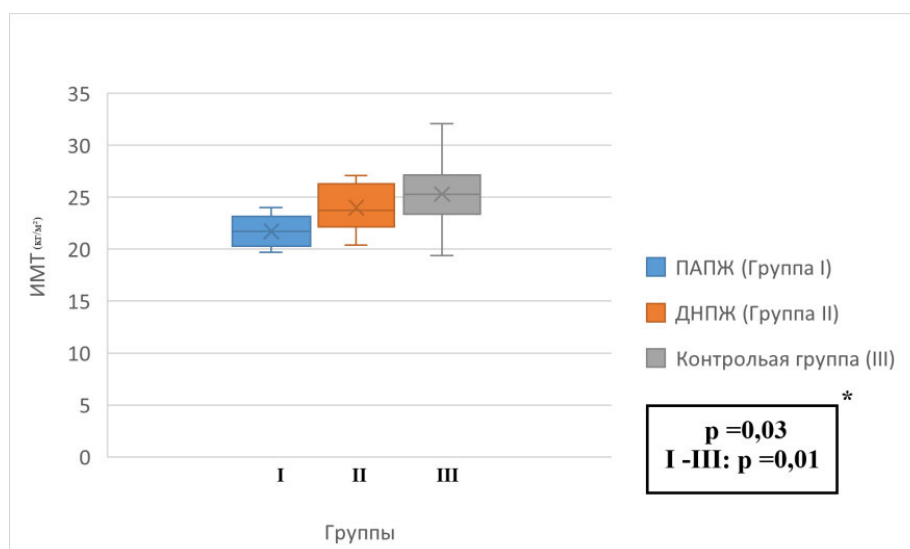


Рисунок 34 – Распределение больных в зависимости от индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) в группах сравнения (n=67)

Статистический анализ лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 в сравниваемых группах представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Анализ лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 у пациентов проспективной части исследования (n=67)

Лабораторные данные	ПАПЖ (n=5); Me (Q1;Q3)	ДНПЖ (n= 8); Me (Q1;Q3)	КГ (n= 54); Me (Q1;Q3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	I	II	III	
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	187,8 (179,4; 206,6)	289 (216,1; 328,9)	275,6 (191,6; 340,5)	p=0,01 I-III: 0,004
Амилаза панкреатическая, Ед/л	40,2 (30,9; 45)	42,5 (39,2; 44,6)	36,1 (28; 40)	p=0,03 II-III: 0,01
α -амилаза, Ед/л	62,9 (56,4; 65,2)	59,6 (55,5; 64)	56,5 (53,6; 62,4)	p=0,5

Продолжение таблицы 21

Лабораторные данные	ПАПЖ (n=5); Me (Q1;Q3)	ДНПЖ (n= 8); Me (Q1;Q3)	КГ (n= 54); Me (Q1;Q3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	I	II	III	
Общий белок, г/л	68,6 (63,7; 70,9)	71,7 (70,2; 73,9)	73,6 (68,6; 78,5)	p=0,09
Альбумин, г/л	37,7 (36,1; 38,9)	40,1 (39; 41,9)	43,1 (39,6; 48,2)	p=0,056 I-III: 0,02
HbA1c, %	8 (7,7; 8,2)	8,1 (8; 8,2)	7,6 (7,3; 8,6)	p=0,44
СА 19-9, Ед/мл	198,1 (135,9; 219,7)	15 (6; 24)	14 (4; 21)	p=0,002 I-III: p<0,001

Установлено, что уровни ПЭ-1 в группах достоверно различались ($p=0,01$), при попарном сравнении обнаружены статистически значимые различия между I и III группами ($p=0,004$). 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 (рисунок 35). В группе II уровни панкреатической амилазы были достоверны выше, чем в группе III ($p=0,01$).

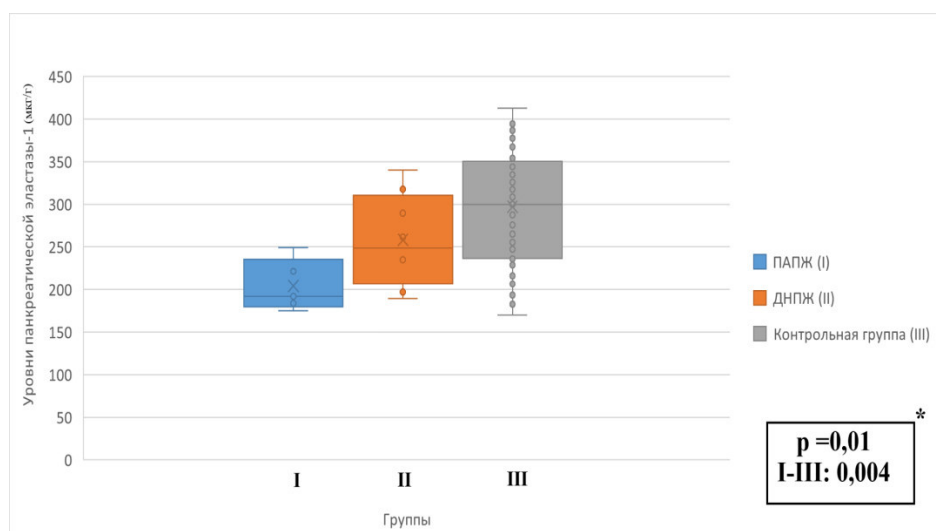


Рисунок 35 – Уровни панкреатической эластазы-1 (мкг/г)
в группах сравнения (n=67)

Статистически значимых различий в уровнях α -амилазы, общего белка и гликированного гемоглобина у пациентов в сравниваемых группах не обнаружено ($p>0,05$). 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 достоверно ниже, чем в группе 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 уровень углеводного антигена СА 19-9 в группе I был достоверно выше, чем в группах II ($p=0,03$) 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.

Частота ЭНПЖ среди пациентов проспективной части исследования представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Частота экзокринной недостаточности поджелудочной железы (n=67)

Группы Клиническое проявление	ПАПЖ (n=5)		ДНПЖ (n=8)		КГ (n=54)		$\chi^2(f=2, n=67)$ -test*, p
	I		II		III		p, ТКФ ₂
	%	n	%	n	%	n	p, ТКФ
	ЭНПЖ (ПЭ-1 менее 200 мкг/г)	60	3	25	2	11,1	6
95% ДИ: 1-70%		95% ДИ: 2-46%		95% ДИ: 1-30%			

При анализе частоты ЭНПЖ обнаружены статистически значимые различия ($\chi^2=8,458$; $p=0,01$) между группами. При проведении попарного сравнения выявлены статистически значимые различия между группами I и III ($p=0,01$). Среди участников проспективной части исследования установлено, что среди больных

ПАПЖ уровень ПЭ-1 менее 200 мкг/г наблюдался у 60%, среди пациентов с ДНПЖ у 25%. В КГ ЭНПЖ отмечена у 11,1% обследуемых (рисунок 36).

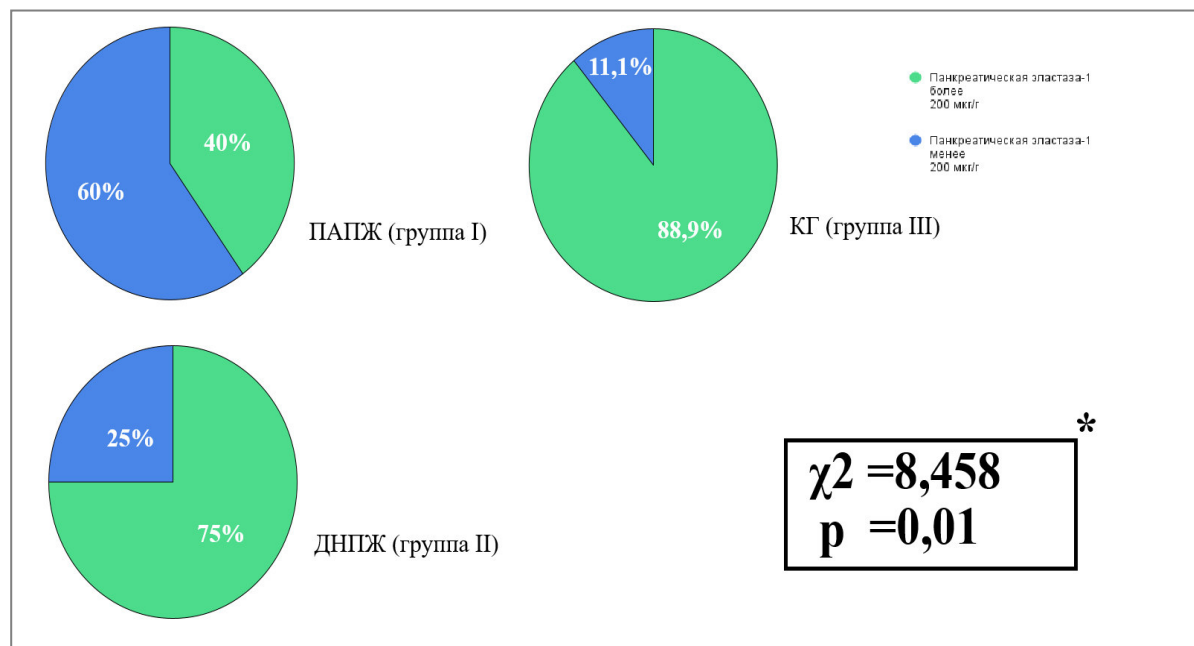


Рисунок 36 – Частота встречаемости внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в группах сравнения (n=67)

Корреляционный анализ лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 в сравниваемых группах представлен в таблице 23.

Таблица 23 – Корреляционный анализ лабораторных данных, отражающих пищевой статус, ферментную активность, состояние углеводного обмена и уровень углеводного антигена СА 19-9 в сравниваемых группах (n=67)

Показатели для корреляционного анализа	ПАПЖ (n=5)		ДНПЖ (n=8)		КГ (n=54)	
	r	p	r	p	r	p
Панкреатическая эластаза-1 / Амилаза панкреатическая	0,007	НЗ	0,649	НЗ	0,271	0,05
Панкреатическая эластаза-1 / α-амилаза	0,099	НЗ	0,129	НЗ	0,35	0,01

Продолжение таблицы 23

Показатели для корреляционного анализа	ПАПЖ (n=5)		ДНПЖ (n=8)		КГ (n=54)	
	r	p	r	p	r	p
Панкреатическая эластаза-1 / Общий белок	0,47	НЗ	-0,662	НЗ	0,108	НЗ
Панкреатическая эластаза-1 / Альбумин	0,902	НЗ	-0,055	НЗ	-0,113	НЗ
Панкреатическая эластаза-1 / HbA1c	-0,244	НЗ	0,737	НЗ	-0,118	НЗ
Панкреатическая эластаза-1 / C19-9	-0,706	НЗ	-0,368	НЗ	-0,027	НЗ
Амилаза панкреатическая / α -амилаза	0,976	0,004	-0,008	НЗ	0,259	НЗ
Амилаза панкреатическая / Общий белок	-0,673	НЗ	-0,175	НЗ	0,152	НЗ
Амилаза панкреатическая / Альбумин	-0,014	НЗ	0,554	НЗ	0,02	НЗ
Амилаза панкреатическая / HbA1c	0,948	0,01	0,046	НЗ	0,107	НЗ
Амилаза панкреатическая / C19-9	-0,186	НЗ	-0,482	НЗ	0,349	0,01
α -амилаза / Общий белок	-0,646	НЗ	0,423	НЗ	0,033	НЗ
α -амилаза / альбумин	0,053	НЗ	-0,616	НЗ	-0,086	НЗ
α -амилаза / HbA1c	0,931	НЗ	-0,648	НЗ	-0,009	НЗ
α -амилаза / СА 19-9	-0,279	НЗ	0,790	НЗ	-0,178	НЗ
Общий белок / Альбумин	0,682	НЗ	-0,123	НЗ	0,075	НЗ
Общий белок / HbA1c	-0,856	НЗ	0,006	НЗ	0,251	НЗ
Общий белок / СА 19-9	-0,283	НЗ	0,709	НЗ	0,120	НЗ
Альбумин / HbA1c	-0,313	НЗ	0,850	НЗ	-0,038	НЗ
Альбумин / СА 19-9	-0,838	НЗ	-0,763	НЗ	-0,092	НЗ
HbA1c / СА 19-9	0,051	НЗ	-0,564	НЗ	0,016	НЗ

Результаты корреляционного анализа Пирсона показали, что существует значительная положительная взаимосвязь ($r=,977$, $p=,004$) между уровнями панкреатической амилазы и α -амилазы, значимая положительная корреляция ($r=,948$, $p=,01$) между уровнями панкреатической амилазы и гликозилированного гемоглобина у больных ПАПЖ. Результаты корреляционного анализа Пирсона показали, что существует незначительная положительная корреляция ($r=,271$, $p=,05$) между уровнями ПЭ-1 и панкреатической амилазы, значимая

положительная корреляция средней силы ($r=,35$, $p=,01$) между уровнями ПЭ-1 и α -амилазы, значимая положительная корреляция средней силы ($r=,349$, $p=,01$) между уровнями панкреатической амилазы и углеводного антигена СА 19-9 у пациентов КГ.

Корреляционный анализ уровня ПЭ-1 в сравниваемых группах с возрастом, антропометрическими данными и объемом выявленного новообразования в структуре ПЖ представлен в таблице 24.

Таблица 24 – Корреляционный анализ уровня ПЭ-1 в сравниваемых группах с возрастом, антропометрическими данными и объемом выявленного новообразования в структуре ПЖ ($n=67$)

Уровень ПЭ-1 Показатель	ПАПЖ-ПЭ-1 ($n=5$)		ДНПЖ-ПЭ-1 ($n=8$)		КГ-ПЭ-1 ($n=54$)	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,4	НЗ	0,397	НЗ	-0,109	НЗ
ИМТ	-0,385	НЗ	-0,768	НЗ	0,216	НЗ
ППТ	-0,816	НЗ	-0,227	НЗ	0,21	НЗ
Объем новообразования ПЖ	-0,913	НЗ	-0,764	НЗ	—	—

По данным корреляционного анализа Пирсона не выявлено статистически значимой связи уровня ПЭ-1 с возрастом, антропометрическими данными или объемом выявленного новообразования в структуре ПЖ ($p>0,05$).

Статистический анализ возраста, антропометрических показателей, лабораторных данных и объема новообразований ПЖ по данным инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов с ПАПЖ представлен в таблице 25.

По данным проведенного анализа не выявлено статистически значимых различий в возрасте, антропометрических и лабораторных данных, диаметре выявленных новообразований в структуре ПЖ в зависимости от уровня ПЭ-1 ($p>0,05$) в группе больных ПАПЖ.

Таблица 25 – Анализ возраста, антропометрических показателей, лабораторных данных и диаметра новообразований ПЖ по данным инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов с ПАПЖ (n=5)

Уровень ПЭ-1 Показатель	ПЭ-1 более 200 мкг/г (n=3)	ПЭ-1 менее 200 мкг/г (n=2)	t-критерий, p
Возраст в годах, лет	62±4,6	58±1	0,56
Индекс массы тела, кг/м ²	21,80±1,2	21,6±0,7	0,92
Площадь поверхности тела, м ²	1,82±0,03	1,8±0,04	0,79
Амилаза панкреатическая, Ед/л	37,9±6,7	36,6±0,7	0,89
α-амилаза, Ед/л	60,6±4,7	61,8±0,3	0,86
Общий белок, г/л	66,6±3,7	70±0,4	0,53
Альбумин г/л	36,9±0,9	38,9±0,7	0,31
HbA1c, %	8±0,2	7,9±0,05	0,8
Углеводный антиген C19-9, Ед/мл	206,1±13,7	124,1±31	0,22

Статистический анализ возраста, антропометрических показателей, лабораторных данных и диаметра новообразований ПЖ по данным инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов с ДНПЖ представлен в таблице 26.

Таблица 26 – Анализ возраста, антропометрических показателей, лабораторных данных и диаметра новообразований ПЖ по данным инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов с ДНПЖ (n=8)

Уровень ПЭ-1 Показатель	ПЭ-1 более 200 мкг/г (n=6)	ПЭ-1 менее 200 мкг/г (n=2)	t-критерий, p
Возраст в годах, лет	62 (±3,4)	55 (±4,2)	0,255
Индекс массы тела, кг/м ²	23,6 (±1,04)	25,3 (±2,6)	0,559
Площадь поверхности тела, м ²	1,82 (±0,03)	1,83 (±0,11)	0,933
Амилаза панкреатическая, Ед/л	41,57 (±1,37)	39,7 (±4,1)	0,683
α-амилаза, Ед/л	59,75 (±1,92)	58,4 (±2,26)	0,654

Продолжение таблицы 26

Уровень ПЭ-1 Показатель	ПЭ-1 более 200 мкг/г (n=6)	ПЭ-1 менее 200 мкг/г (n=2)	t-критерий, p
Общий белок, г/л	71,9 ($\pm 0,57$)	71,1 ($\pm 1,3$)	0,597
Альбумин г/л	38,95 ($\pm 1,34$)	40,33 ($\pm 0,65$)	0,396
HbA1c, %	8,05 ($\pm 0,06$)	8,35 ($\pm 0,21$)	0,227
Углеводный антиген C19-9, Ед/мл	18,07 ($\pm 4,53$)	13,5 ($\pm 9,19$)	0,674

По данным проведенного анализа не выявлено статистически значимых различий в возрасте, антропометрических и лабораторных данных, диаметре выявленных новообразований в структуре ПЖ в зависимости от уровня ПЭ-1 ($p > 0,05$) в группе пациентов с ДНПЖ.

Статистический анализ возраста, антропометрических показателей, лабораторных данных и диаметра новообразований ПЖ по данным инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов КГ представлен в таблице 27.

Таблица 27 – Анализ возраста, антропометрических показателей, лабораторных данных и диаметра новообразований ПЖ по данным инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов КГ (n=54)

Уровень ПЭ-1 Показатель	ПЭ-1 более 200 мкг/г (n=47)	ПЭ-1 менее 200 мкг/г (n=7)	p, M-W U-test
Возраст в годах, лет	58 (55; 64)	62 (63; 61)	0,456
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 (24,1; 27,2)	22,4 (21,7; 23,4)	0,04
Площадь поверхности тела, м ²	1,81 (1,75; 1,86)	1,77 (1,75; 1,81)	0,367
Амилаза панкреатическая, Ед/л	36,7 (29,9; 40,4)	28,25 (27,5; 34,8)	0,255
α -амилаза, Ед/л	57,9 (53,6; 62,8)	56,15 (55,2; 61,3)	0,955
Общий белок, г/л	73,1 (67,8; 78)	74,9 (72,3; 80,3)	0,376
Альбумин г/л	43,3 (38,9; 48,2)	44,6 (37,1; 49,8)	0,855
HbA1c, %	7,6 (7,3; 8,6)	7,7 (7,1; 8,7)	0,832
Углеводный антиген C19-9, Ед/мл	14 (4; 22)	17,5 (5; 21)	0,682

По данным проведенного анализа установлено, что пациенты из КГ достоверно различались по ИМТ в зависимости от уровня ПЭ-1 ($p=0,04$): при уровне ПЭ-1 более 200 мкг/г ИМТ был выше, медиана составила 25,6 (24,1; 27,2) кг/м², в то время как у обследуемых с уровнем ПЭ-1 менее 200 мкг/г медиана ИМТ составила 22,4 (21,7; 23,4) кг/м². В отношении других показателей не выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$).

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. и 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. и 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, 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 1а 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 установить степень выраженности ЭНПЖ и необходимость дальнейшего обследования пациентов с целью исключения РПЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВВСД	– впервые выявленный сахарный диабет
ДНПЖ	– доброкачественные новообразования поджелудочной железы
КГ	– контрольная группа
ЗНО	– злокачественное новообразование
ИМТ	– индекс массы тела
ППТ	– площадь поверхности тела
ДИ	– доверительный интервал
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ПАПЖ	– протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ПЭ-1	– панкреатическая эластаза-1
РАЭ	– Российская ассоциация эндокринологов
РПЖ	– рак поджелудочной железы
СД	– сахарный диабет
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭНПЖ	– экзокринная недостаточность поджелудочной железы
Me	– медиана
Q1	– первый квартиль
Q3	– третий квартиль
ТИАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев, И.И. Опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение (литературный обзор) / И.И. Алиев, Д.А. Ивлев, А.Ю. Бердинских [и др.] // Практическая онкология – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 153-165.
2. Араблинский, А.В. Уточненная диагностика опухолей поджелудочной железы с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии / А.В. Араблинский // Медицинская Визуализация. – 2010. – № 4. – С. 13-24.
3. Бордин, Д.С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11-м съездом НОГР 2 марта 2011 года на заседании Российского панкреатического клуба) / Д.С. Бордин // ЭиКГ – 2011. – № 7. – С. 122-129
4. Василенко, В.Х. О диагностике рака поджелудочной железы / В.Х. Василенко, З.А. Лемешко // Клиническая медицина – 1984. – № 10. – С. 131-137.
5. Геворкян, Т.Г. Ликвидация болевого синдрома у пациентов с распространенным раком головки поджелудочной железы. Обзор / Т.Г. Геворкян, И.А. Файнштейн // Трудный пациент – 2017. – Т. 15, № 6-7. – С. 43-47.
6. Геворкян, Т.Г. Нейролизис чревного сплетения в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы / Т.Г. Геворкян, И.А. Файнштейн, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 11-16. – doi: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-11-1.
7. Гранов, Д.А. Комбинированное лечение больных нейроэндокринными карциномами поджелудочной железы / Д.А. Гранов, А.В. Павловский, С.А. Попов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 32-37. – <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016132-37>.

8. Гранов, Д.А. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы / Д.А. Гранов, А.А. Поликарпов, А.В. Павловский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии* – 2017. – Т. 22, № 2 – С. 54-59. – <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017254-59>.
9. Гранов, Д.А. Спорные вопросы диагностики и хирургического лечения больных с подозрением на протоковую холангиокарциному / Д.А. Гранов, В.В. Боровик, И.В. Тимергалин // *Анналы хирургической гепатологии* – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 45-50. – <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015445-50>.
10. Григорьева, И.Н. Риск рака поджелудочной железы: алкогольные и неалкогольные напитки / И.Н. Григорьева // *Терапевтический архив*. – 2022. – № 2. – С. 265-270.
11. Губергриц, Н.Б. Хронический панкреатит, как предраковое заболевание / Н.Б. Губергриц, О.А. Голубова // *Вестник клуба панкреатологов*. – 2009. – № 4. – С. 36-41.
12. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2025. – Т. 28, № 5S. – С. 1-175.
13. Еремина, Е.Ю. Использование сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения / Е.Ю. Еремина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2011. – № 7. – С. 91-98.
14. Жукова, Л.Г. Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии / Л.Г. Жукова, Д.С. Бордин, Е.А. Дубцова [и др.] // *Современная онкология*. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 472-483. – doi: 10.26442/18151434.2023.4.202541.
15. Жукова, Л.Г. Отдаленные результаты комбинированного лечения при первично резектабельном раке головки поджелудочной железы у больных

- старше 70 лет / Л.Г. Жукова, Р.Е. Израилов, Н.Н. Семенов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии* – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 81-89. – <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2024-1-81-89>.
16. Ивашкин, В.Т. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения : методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.Д.Каприн [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 53-74. – <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.
 17. Кабанов, М. Ю. Современные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений при раке головки поджелудочной железы / М. Ю. Кабанов, Н. И. Глушков, К. В. Семенцов [и др.] // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. – 2023. – № 2.
 18. Камарли, З.П. Рак поджелудочной железы: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение / А.М. Туманбаев, С.М. Доолотбеков // *Вестник КРСУ* – 2013. – Т. 1, № 13. – С. 117-122.
 19. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзодова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.
 20. Кармазановский, Г.Г. Целесообразность и диагностическая эффективность болюсного контрастного усиления при компьютернотомографической диагностике рака поджелудочной железы / Г.Г. Кармазановский, О.Ю. Ахлынова // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2009. – № 1. – С. 60-67.
 21. Кашинцев, А.А. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы / А.А. Кашинцев, Н.Ю. Коханенко // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – № 4. – С. 58.

22. Котельников, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы / А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, А.А. Трякин. – Москва, 2014. – 44 с.
23. Лазебник, Л.Б. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы / Л.Б. Лазебник, Л.В. Винокурова, Н.И. Яшина [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. – 2014. – № 1. – С. 39-44.
24. Лебедева, А.Н. Сахарный диабет и рак поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 4. – С. 82-86.
25. Маев, И.В. Болезни поджелудочной железы: практическое руководство / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2009. – 736 с.
26. Мерабишвили, В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак поджелудочной железы (С25). Выживаемость больных, с учетом стадии, локализационной и гистологической структурой. Часть 2. (клинико-популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили, С.С. Багненко, П.В. Балахнин [и др.] // Формулы фармации. – 2024. – Т. 6, № 3. – С. 36-46. – doi: <https://doi.org/10.17816/phf637168>.
27. Михайлов, И.В. Результаты хирургического лечения рака головки поджелудочной железы в зависимости от выполнения предварительного билиарного дренирования / И.В. Михайлов, В.М. Бондаренко, Т.Н. Нестерович [и др.] // Новости хирургии. – 2017. – № 3. – С. 286-291.
28. Моисеенко, В.Е. Динамика медико-статистических показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы у населения федеральных округов России / В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, Д.А. Гранов [и др.] // Вестник ИвГМА. – 2021. – № 2. – С. 5-9.
29. Моисеенко, В.Е. Обоснование связи афферентных нарушений и развития злокачественных новообразований поджелудочной железы: опыт одного центра / В.Е. Моисеенко, И.Г. Карданова, А.В. Павловский // Пермский

- медицинский журнал. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 14-22. – doi: 10.17816/pmj38214%22.
30. Моргунов, Л.Ю. Сахарный диабет и рак – аверс и реверс / Л.Ю. Моргунов // Лечащий врач – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 15-20. – doi: 10.51793/OS.2022.25.3.002.
 31. Николаева, И. Генетические факторы риска предрасположенности к раку поджелудочной и щитовидной железы / И. Николаева, Л. Радкевич // Danish Scientific Journal. – 2021. – № 52-1. – С. 17.
 32. Новикова, Г.А. Лечение хронической боли онкологического генеза / Г.А. Новикова, Н.А. Осипова. – Москва, 2007. – 127 с.
 33. Павловский, А.В. Чрескожная тонкоигольная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы / А.В. Павловский, Д.А. Гранов, А.И. Урбанский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 487-491.
 34. Патютко, Ю.Н. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе / Ю.Н. Патютко, А.Р. Котельников // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 96-111.
 35. Попов, С.А. Возможности чрескожной трепан – биопсии в дифференциальной диагностике объемных образований поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Попов С.А.; место защиты: Рос. науч. центр радиологии и хирург. Технологий. – Санкт-Петербург, 2014. – 23 с.
 36. Попов, С.А. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы / С.А. Попов, А.В. Павловский, А.И. Урбанский // Вестник хирургии. – 2014. – № 1. – С. 084-088.
 37. Путов, Н.В. Рак поджелудочной железы / Н.В. Путов, Н.Н. Артемьева, Н.Ю. Коханенко; [Федер. целевая прогр. «Культура России» (Подпрогр. «Поддержка полиграфии и книгоизд. России»)]. – Санкт-Петербург : Питер, 2005. – 396 с. – ISBN 5-94723-517-X.

38. Рагимов, М.Р. Экзокринная функция и структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.19 / Рагимов М.Р. – Москва, 2022. – 149 с.
39. Степанов, С.О. Ультразвуковая диагностика опухолей поджелудочной железы / С.О. Степанов, Д.В. Сидоров, Н.С. Скрепцова, Э.В. Прозорова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена – 2014. – Т.3, № 2. – С. 59-67.
40. Стилиди, И.С. Снижение заболеваемости злокачественными опухолями – еще одно последствие эпидемии COVID-19 / И.С. Стилиди, Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, [и др.] // Общественное здоровье – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 5-14. – doi: 10.21045/2782-1676-2021-2-1-5-14.
41. Стилиди, И.С. Тревожность и когнитивная дисфункция у пожилых пациентов с опухолями брюшной полости / И.С. Стилиди, А.Ю. Котюкова, В.К. Лядов // Современная онкология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61-63.
42. Тарасова, Ж.С. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога / Ж.С Тарасова, Д.С. Бордин, Д.В. Килейников [и др.] // Эффективная фармакотерапия – 2020. – Т. 16, № 15. – С. 92-100.
43. Тлостанова, М.С. Роль ПЭТ с 18F-ФДГ в лучевой диагностике объемных образований поджелудочной железы / М.С. Тлостанова, Л.А. Тютин, Д.В. Рыжкова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 439-444.
44. Фатех-Могхадам, А. Рациональное использование опухолевых маркеров / А. Фатех-Могхадам, П. Стиебер. – Roche-Diagnostics, 1993. – 78 с.
45. Ханевич, М.Д. Криовоздействие при радикальных гастропанкреатодуоденальных резекциях у больных раком головки поджелудочной железы IV–IIA стадии / М.Д. Ханевич, А.А. Перминова, Г.М. Манихас // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2025. – Т. 184, № 2. – С. 71-75. – doi:10.24884/0042-4625-2025-184-2-71-75.
46. Хатьков, И.Е. Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе / И.Е. Хатьков // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 110-114.

47. Циммерман, Я.С. Рак поджелудочной железы: Terra incognita современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина – 2015. – № 10. – С. 5-13.
48. Afolabi, P.R. DEPEND study protocol: early detection of patients with pancreatic cancer – a pilot study to evaluate the utility of faecal elastase-1 and ¹³C-mixed triglyceride breath test as screening tools in high-risk individuals / P.R. Afolabi, D. McDonnell, C.D Byrne [et al.] // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. e057271. – doi:10.1136/bmjopen-2021-057271.
49. Aggarwal, G. Pancreatic Cancer / G. Aggarwal, S. T. Chari // Geriatric Gastroenterology / eds. C. Pitchumoni, T. Dharmarajan. — New York, NY : Springer, 2012. — P. 581–585. Aggarwal, G. Pancreatic Cancer / G. Aggarwal, S. T. Chari // Geriatric Gastroenterology / eds. C. Pitchumoni, T. Dharmarajan. — New York, NY : Springer, 2012. — P. 581–585.
50. Amaral, A.F. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements / A.F. Amaral, M. Porta, D.T. Silverman [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 11. – P. 1583-1588. – doi: 10.1136/gutjnl-2011-301086.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. S14-S31. – doi: 10.2337/dc20-S002.
52. Andersen, D.K. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer / D.K. Andersen, M. Korc, G.M. Petersen [et al.] // Diabetes. – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 1103-1110. – doi: 10.2337/db16-1477.
53. Andreotti, G. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings / G. Andreotti, D.T. Silverman // Mol. Carcinog. – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 98-108. – doi: 10.1002/mc.20779.
54. Ansari, D. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment / D. Ansari, H. Friess, M. Bauden [et al.] // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 6644-6651. – doi: 10.18632/oncotarget.24019.
55. Antonin, W. Loss of the zymogen granule protein syncollin affects pancreatic protein synthesis and transport but not secretion / W. Antonin, M. Wagner,

- D. Riedel [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 22, № 5. – P. 1545-1554. – doi: 10.1128/MCB.22.5.1545-1554.2002.
56. Antwi, S.O. Pancreatic cancer risk is modulated by inflammatory potential of diet and ABO genotype: a consortia-based evaluation and replication study / S.O. Antwi, W.R. Bamlet, K.S. Pedersen [et al.] // *Carcinogenesis* – 2018. – Vol. 39, № 8. – P. 1056-1067. – doi: 10.1093/carcin/bgy072.
 57. Aoyagi, T. Cancer cachexia, mechanism and treatment / T. Aoyagi, K.P. Terracina, A. Raza [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 17-29. – doi: 10.4251/wjgo.v7.i4.17.
 58. Archibugi, L. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening: Time for a more tailored approach / L. Archibugi, G. Capurso, M. I. Canto // *United European Gastroenterol J.* – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 264-266. – doi: 10.1002/ueg2.1238.
 59. Arslan, A.A. Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan) / A.A. Arslan, K.J. Helzlsouer, C. Kooperberg // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170, № 9. – P. 791-802. – doi: 10.1001/archinternmed.2010.63.
 60. Ashida, R. The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single Center Experience / R. Ashida, S. Tanaka, H. Yamanaka [et al.] // *Diagnostics (Basel)* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 2.
 61. Bagnardi, V. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri E. [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 580-593. – doi: 10.1038/bjc.2014.579.
 62. Balagué, C. Altered expression of MUC2, MUC4, and MUC5 mucin genes in pancreas tissues and cancer cell lines / C. Balagué, G. Gambús, C. Carrato, [et al.] // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, № 4. – P. 1054-1061. doi: 10.1016/0016-5085(94)90767-6.
 63. Balagué, C. In situ hybridization shows distinct patterns of mucin gene expression in normal, benign, and malignant pancreas tissues. / C. Balagué, J.P. Audié,

- N. Porchet, F.X. Real // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109, № 3. – P. 953-964. – doi: 10.1016/0016-5085(95)90406-9.
64. Balasenthil, S. A Plasma Biomarker Panel to Identify Surgically Resectable Early-Stage Pancreatic Cancer / S. Balasenthil, Y. Huang, S. Liu [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2017. – Vol. 109, № 8. – P. djw341. – doi: 10.1093/jnci/djw341.
 65. Baracos, V.E. Cancer-associated cachexia Nat / V.E Baracos, L. Martin, M. Korc [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 17105. – doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
 66. Baracos, V.E. Cancer-associated cachexia / V.E. Baracos, L. Martin, M. Korc [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Prim.* – 2018. – Vol. 4. – P. 17106. – doi: 10.1038/nrdp.2017.106.
 67. Baradaran, B. Dysregulation of key microRNAs in pancreatic cancer development / B. Baradaran, R. Shahbazi, M. Khordadmehr // *Biomed Pharmacother* – 2019. – Vol. 109. – P. 1008-1015. – doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.177.
 68. Barone, E. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update / E. Barone, A. Corrado, F. Gemignani [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2016. – Vol. 90, № 11. – P. 2617-2642. – doi: 10.1007/s00204-016-1821-9.
 69. Barreto, S.G. Pancreatic nociception—revisiting the physiology and pathophysiology / S.G. Barreto, G.T. Saccone // *Pancreatology*. 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 104-112. – doi: 10.1016/j.pan.2012.02.010.
 70. Bartel, M.J. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature / M.J. Bartel, H. Asbun, J. Stauffer, M. Raimondo // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 12. – P. 1013-1020. – doi:10.1016/j.dld.2015.06.015.
 71. Bastard, J.P. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J.P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 4-12.
 72. Ben, Q. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies / Q. Ben, M. Xu, X. Ning [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 47, № 13. – P. 1928-1937. – doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003.

73. Bergmann, U. Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles / U. Bergmann, H. Funatomi, M. Yokoyama [et al.] // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55, № 10. – P. 2007-2011.
74. Berrington de Gonzalez, A. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer / A. Berrington de Gonzale, S. Sweetland, E. Spencer // *Br. J. Cancer* – 2003. – Vol. 89, № 3. – P. 519-523. – doi: 10.1038/sj.bjc.6601140.
75. Bhagwat, S.V. CD13/APN is activated by angiogenic signals and is essential for capillary tube formation / S.V. Bhagwat, J. Lahdenranta, R. Giordano [et al.] // *Blood* – 2001. – Vol. 97, № 3. – P. 652-659. – doi: 10.1182/blood.v97.3.652.
76. Biggeri, A. All-cause, cardiovascular disease and cancer mortality in the population of a large Italian area contaminated by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (1980-2018) / A. Biggeri, G. Stoppa, L. Facciolo [et al.] // *Environ Health.* – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 42. – doi: 10.1186/s12940-024-01074-2.
77. Bipat, S. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis / S. Bipat , S.S.K. Phoa, O.M. van Delden [et al.] // *Journal of computer assisted tomography* – 2005. – Vol. 29, № 4. – P. 438-445. – doi: 10.1097/01.rct.0000164513.23407.b3.
78. Bishnupuri, K.S. Reg IV activates the epidermal growth factor receptor/Akt/AP-1 signaling pathway in colon adenocarcinomas / K.S. Bishnupuri, Q. Luo, N. Murmu [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 1. – P. 137-149. – doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.001.
79. Bitterman, D.S. Impact of Diabetes and Insulin Use on Prognosis in Patients With Resected Pancreatic Cancer: An Ancillary Analysis of NRG Oncology RTOG 9704 / D.S. Bitterman, K.A. Winter, T.S. Hong [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2021. – Vol. 109, № 1. – P. 201-211. – doi:10.1016/j.ijrobp.2020.08.042.
80. Blackford, A.L. Recent Trends in the Incidence and Survival of Stage 1A Pancreatic Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis /

- A.L. Blackford, M.I. Canto, A.P. Klein [et.al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2020. – Vol. 112, № 11. – P. 1162-1169. – doi: 10.1093/jnci/djaa004.
81. Blanke, C.D. Phase II study of calcitriol-enhanced docetaxel in patients with previously untreated metastatic or locally advanced pancreatic cancer / C.D. Blanke, T.M Beer, K. Todd [et al.] // Invest. New Drugs. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 374-378. – doi: 10.1007/s10637-008-9184-6.
 82. Bloomston, M. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis / M. Bloomston, W.L. Frankel, F. Petrocca [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 17. – P. 1901-1908. – doi: 10.1001/jama.297.17.1901.
 83. Bootcov, M.R. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily / M.R. Bootcov, A.R. Bauskin, S.M. Valenzuela [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, № 21. – P. 11514-11519. – doi: 10.1073/pnas.94.21.11514.
 84. Bos, M.D. Association Between Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.D. Bos, J.E. Oor, L. Goense 2 [et al.] // Cancers (Basel). – 2024. – Vol. 16, № 21. – P. 3594. – doi: 10.3390/cancers16213594.
 85. Bose, M. Stress and obesity: the role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in metabolic disease / M. Bose, B. Oliván, B. Laferrère // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2009. – Vol. 6, № 5. – P. 340-346. – doi: 10.1097/MED.0b013e32832fa137.
 86. Bosetti, C. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology / C. Bosetti, P. Bertuccio, E. Negri [et al.] // Mol. Carcinog. – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 3-13. – doi: 10.1002/mc.20785.
 87. Bray, F. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229-263. – doi: 10.3322/caac.21834.

88. Brune, K.A. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds / K.A. Brune, B. Lau, E. Palmisano [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102, № 2. – P. 119-126. – doi:10.1093/jnci/djp466.
89. Cabili, M.N. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses / M.N. Cabili, C. Trapnell, L. Goff [et al.] // *Genes Dev.* – 2011. – Vol. 25, № 18. – P. 1915-1927. – doi: 10.1101/gad.17446611.
90. Canto, M.I. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer / M.I. Canto, F. Harinck, R.H. Hruban [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 339-347. – doi: 10.1136/gutjnl-2012-303108.
91. Carreras-Torres, R. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study / R. Carreras-Torres, M. Johansson, V. Gaborieau // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2017. – Vol. 109, № 9. – P. djx012. – doi: 10.1093/jnci/djx012.
92. Ceyhan, G.O. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases / G.O. Ceyhan, F. Bergmann, M. Kadihasanoglu [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 36, № 1. – P. 177-186.e1. – doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.029.
93. Chari, S.T. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer / S.T. Chari, L.J. Timmons, J. Ransom [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 95-101. – doi: 10.1053/j.gastro.2007.10.040.
94. Chen, J. Expression and clinical significance of apolipoprotein E in pancreatic ductal adenocarcinoma / J. Chen, L.J. Chen, R.B. Yang [et al.] // *Med. Oncol.* – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 583. – doi: 10.1007/s12032-013-0583-y.
95. Chen, X. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases / X. Chen, Y. Ba, L. Ma [et al.] // *Cell. Res.* – 2008. – Vol. 18, № 10. – P. 997-1006. – doi: 10.1038/cr.2008.282.

96. Chi, Y. Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Cancers / Y. Chi, Di Wang, J. Wang [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 1015. – doi: 10.3390/cells8091015.
97. Conrad, C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass / C. Conrad, C. Fernández-Del Castillo // *J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, № 1. P. 23-32. – doi: 10.1002/jso.23165.
98. Coss, A. Pancreatic cancer and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite / A. Coss, K.P. Cantor, J.S. Reif [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159, № 7. – P. 693-701. – doi: 10.1093/aje/kwh081.
99. Costache, M.I. Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging – CT, MRI or EUS? / M.I. Costache, C.A. Costache, C.I. Dumitrescu [et al.] // *Curr. Health Sci. J.* – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 132-136. – doi: 10.12865/CHSJ.43.02.05.
100. Coveler, A.L. Pancreas Cancer-Associated Pain Management / A.L. Coveler, J. Mizrahi, B. Eastman [et al.] // *The oncologist*. – 2021. – Vol. 26, № 6. – P.e971-e982. – doi: 10.1002/onco.13796.
101. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer // *Age Ageing*. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 16-31. – doi: 10.1093/ageing/afy169.
102. Cui, Y. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D.K. Andersen // *Pancreatology*. – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 279-294.
103. Cuomo, R. Alcoholic beverages and carbonated soft drinks: consumption and gastrointestinal cancer risks / R. Cuomo, P. Andreozzi, Z.F. Paolo // *Cancer Treat Res.* – 2014. – Vol. 159. – P. 97-120.
104. Curnis, F. Differential binding of drugs containing the NGR motif to CD13 isoforms in tumor vessels, epithelia, and myeloid cells / F. Curnis, G. Arrigoni, A. Sacchi [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 867-874.
105. Daly, M.B. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020 / M.B. Daly, R. Pilarski,

- M.B. Yurgelun [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 380-391. – doi: 10.6004/jnccn.2020.0017.
106. Darren Brennan, D.D. Comprehensive Preoperative Assessment of Pancreatic Adenocarcinoma with 64-Section Volumetric CT1/ D.D. Darren Brennan, A. Giulia Zamboni, V.D. Raptopoulos [et al.] // Radiographics. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 1653-1666.
 107. de Matos-Neto, E.M. Systemic Inflammation in Cachexia–Is Tumor Cytokine Expression Profile the Culprit? / E.M. de Matos-Neto, J.D. Lima, W.O. de Pereira [et al.] // Front. Immunol. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 629. – doi: 10.3389/fimmu.2015.00629.
 108. de Sousa Cavalcante, L. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer / L. de Sousa Cavalcante, G. Monteiro // Eur. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 741. – P. 8-16. – doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.041.
 109. Debernardi, S. Noninvasive urinary miRNA biomarkers for early detection of pancreatic adenocarcinoma / S. Debernardi, N.J. Massat, T.P. Radon [et al.] // Am. J. Cancer Res. – 2015. – Vol. 5, № 11. – P. 3455-3466.
 110. Demir, I.E. Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis / I.E. Demir, S. Schorn, E. Schremmer-Danninger [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e60529. – doi: 10.1371/journal.pone.0060529.
 111. Do, M.T. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group Chlorination disinfection by-products and pancreatic cancer risk / M.T. Do, N.J. Birkett, K.C. Johnson [et al.] // Environ Health Perspect. – 2005. – Vol. 113, № 4. – P. 418-424. – doi: 10.1289/ehp.7403.
 112. Dobosz, L. Pain in pancreatic cancer: Review of medical and surgical remedies / L. Dobosz, M. Kaczor, T.J. Stefaniak // ANZ J. Surg. – 2016. – Vol. 86, № 10. – P. 756-761. – doi: 10.1111/ans.13609.

113. Dominguez-Muñoz, J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / J.E. Dominguez-Muñoz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 349-354. – doi: 10.1097/MOG.0000000000000459.
114. Dong, D. Periostin and CA242 as potential diagnostic serum biomarkers complementing CA19.9 in detecting pancreatic cancer / D. Dong, L. Jia, L. Zhang [et al.] // *Cancer Sci.* – 2018. – Vol. 109, № 9. – P. 2841-2851. – doi: 10.1111/cas.13712.
115. D'Onofrio, M. Imaging techniques in pancreatic tumors / M. D'Onofrio, A. Gallotti, R.P. Mucelli // *Expert review of medical devices.* – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 257-273. – doi: 10.1586/erd.09.67.
116. Duell, E.J. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer / E.J. Duell // *Carcinog.* – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 40-52. – doi: 10.1002/mc.20786.
117. Duell, E.J. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) / E.J. Duell, E. Lucenteforte, S.H. Olson [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 11. – P. 2964-2970. – doi: 10.1093/annonc/mds140.
118. Duncan, Z.N. PET/MRI for evaluation of patients with pancreatic cancer / Z.N. Duncan, D. Summerlin, J.T. West [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2023. – Vol. 48, № 12. – P. 3601-3609.
119. Everhart, J. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis / J. Everhart, D. Wright // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273, № 20. – P. 1605-1609.
120. Ewald, N. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, № 4. – P.338-342. – doi: 10.1002/dmrr.2260.
121. Faca, V.M. A mouse to human search for plasma proteome changes associated with pancreatic tumor development / V.M. Faca, K.S. Song, H. Wang [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, № 6. – P. e123. – doi: 10.1371/journal.pmed.0050123.

122. Fairlie, W.D. The propeptide of the transforming growth factor-beta superfamily member, macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), is a multifunctional domain that can facilitate protein folding and secretion / W.D. Fairlie, H.P. Zhang, W.M. Wu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 20. – P.16911-16918. – doi: 10.1074/jbc.M010000200.
123. Fearon, K. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus / K. Fearon, F. Strasser, S.D Anker // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 489-495. – doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
124. Ferri, M.J. Improved pancreatic adenocarcinoma diagnosis in jaundiced and non-jaundiced pancreatic adenocarcinoma patients through the combination of routine clinical markers associated to pancreatic adenocarcinoma pathophysiology / M.J. Ferri, M. Saez, J. Figueras [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147214. – doi:10.1371/journal.pone.0147214.
125. Friedenreich, C.M. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms / C.M. Friedenreich, C. Ryder-Burbidge, J. McNeil // *Mol. Oncol.* – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 790-800. – doi: 10.1002/1878-0261.12772.
126. Fukukura, Y. Pancreatic adenocarcinoma: analysis of the effect of various concentrations of contrast material / Y. Fukukura, H. Hamada, T. Kamiyama [et al.] // *Radiat. Med.* – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 355-361. – doi: 10.1007/s11604-008-0240-0.
127. Fukushima, N. Diagnosing pancreatic cancer using methylation specific PCR analysis of pancreatic juice / N. Fukushima, K.M. Walter, T. Uek [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 78-83. – doi: 10.4161/cbt.183.
128. Fusari, M. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses / M. Fusari, S. Maurea, M. Imbriaco [et al.] // *La Radiologia medica.* – 2010. – Vol. 115, № 3. – P. 453-466.
129. Gangi, A. Endoscopic Ultrasound–Based Pancreatic Cancer Screening of High-Risk Individuals: A Prospective Observational Trial / A. Gangi, M. Malafa, J. Klapman // *Pancreas* – 2018. – Vol. 5. – P. 586-591.

130. Gangi, S. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of PC: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis / S. Gangi // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 182. – P. 897-903.
131. Gao, S. MicroRNA expression in salivary supernatant of patients with pancreatic cancer and its relationship with ZHENG / S. Gao, L.Y. Chen, P. Wang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 756347. – doi: 10.1155/2014/756347.
132. Gillies, R.J. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection / R.J. Gillies, M.B. Schabath // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2020. – Vol. 29, № 12. – P. 2556-2567. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0075.
133. Gold, D.V. Characterization of monoclonal antibody PAM4 reactive with a pancreatic cancer mucin / D.V. Gold, K. Lew, R. Maliniak [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 57, № 2. – P. 204-210. – doi: 10.1002/ijc.2910570213.
134. Gold, D.V. Localization of pancreatic cancer with radiolabeled monoclonal antibody PAM4 / D.V. Gold, T. Cardillo, D.M. Goldenberg, R.M. Sharkey // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2001. – Vol. 39, № 1-2. – P. 147-154. – doi: 10.1016/s1040-8428(01)00114-7.
135. Gold, D.V. PAM4 enzyme immunoassay alone and in combination with CA 19-9 for the detection of pancreatic adenocarcinoma / D.V. Gold, J. Gaedcke, B.M. Ghadimi [et al.] // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, № 3. – P. 522-528. – doi: 10.1002/cncr.27762.
136. Gold, D.V. PAM4-reactive MUC1 is a biomarker for early pancreatic adenocarcinoma / D.V. Gold, Z. Karanjawala, D.E. Modrak [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 24. – P. 7380-7387. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1488.
137. Gonzalo-Marin, J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer / J. Gonzalo-Marin, J.J. Vila, M. Pirez-Miranda M // *World J. Gastrointest Oncol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 360-368.
138. Gopaul, N.K. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism / N.K. Gopaul,

- M.D. Manraj, A. Hébé [et al.] // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44, № 6. – P. 706-712. – doi: 10.1007/s001250051679.
139. Grønborg, M. Comprehensive proteomic analysis of human pancreatic juice / M. Grønborg, J. Bunkenborg, T.Z. Kristiansen [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2004. – Vol. 3, № 5. – P.1042-1055. – doi: 10.1021/pr0499085.
 140. Guan, M. Molecular and clinical characterization of BRAF mutations in pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs) / M. Guan, R.J. Bender, M.J. Pishvaian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 214. – doi: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.214.
 141. Guan, M. Pancreatic cancer cachexia: Current concepts and clinical management / M. Guan, A.E. Hendifar, A.M. Shinde A.M // *Frailty and Sarcopenia – Onset, Development and Clinical Challenges* / Y. Dionyssiotis (ed.). – Rijeka : IntechOpen, 2017.
 142. Gum, J.R. Jr. MUC17, a novel membrane-tethered mucin / J.R. Gum Jr, S.C. Crawley, J.W. Hicks [et al.] // *Biochem Biophys Res. Commun.* – 2002. – Vol. 291, № 3. – P. 466-475. – doi: 10.1006/bbrc.2002.6475.
 143. Guo, M. Distribution of Lewis and Secretor polymorphisms and corresponding CA19-9 antigen expression in a Chinese population / M. Guo, G. Luo, R. Lu [et al.] // *FEBS Open Bio.* – 2017. – Vol. 7, № 11. – P. 1660-1671. – doi: 10.1002/2211-5463.12278.
 144. Gupta, S. New-onset diabetes and pancreatic cancer / S. Gupta, E. Vittinghoff, D. Bertenthal // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – № 4. – P. 1366-1372.
 145. Gutierrez-Ramos, J.C. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions / J.C. Gutierrez-Ramos, C. Lloyd, J.A. Gonzalo // *Immunol Today.* – 1999. – Vol. 20, № 11. – P. 500-504. – doi: 10.1016/s0167-5699(99)01522-4.
 146. Gwoździewicz, K. Usefulness of core biopsy in diagnosis of pancreatic tumours / K. Gwoździewicz, M. Studniarek, M. Czarnowska-Cubała [et al.] // *Pol. J. Radiol.* – 2023. – Vol. 88. – P. e529-e534. – doi: 10.5114/pjr.2023.132890.

147. Haglund, C. Tissue expression of the tumour associated antigen CA242 in benign and malignant pancreatic lesions. A comparison with CA 50 and CA 19-9 / C. Haglund, J. Lindgren, P.J. Roberts [et al.] // *Br J. Cancer.* – 1989. – Vol. 60, № 6. – P. 845-851. – doi: 10.1038/bjc.1989.377.
148. Hall, C.A. Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice / C.A. Hall, L. Clarke, A. Pal [et al.] // *Ann. Coloproctol.* – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 294-305. – doi: 10.3393/ac.2019.11.13.
149. Halle-Smith, J.M Pancreatic Exocrine Insufficiency and the Gut Microbiome in Pancreatic Cancer: A Target for Future Diagnostic Tests and Therapies / J.M. Halle-Smith, L.A. Hall, S.F. Powell-Brett [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15, № 21. – P. 5140. – doi: 10.3390/cancers15215140.
150. Hamid, A. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption – association with epigenome stability and cancer development / A. Hamid, N.A. Wani, J. Kaur // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, № 8. – P. 2175-2191.
151. Hart, P.A. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand / P.A. Hart, S.T. Chari // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 36-38. – doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.024.
152. Hart, P.A. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer / P.A. Hart, M.D. Bellin, D.K. Andersen [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. 226-237. – doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
153. Hartman, V. Prevalence of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery measured by ¹³C mixed triglyceride breath test: A prospective cohort study / V. Hartman, E. Roeyen, B. Bracke [et al.] // *Pancreatology.* – 2023. – Vol. 2, № 5. – P. 563-568. – doi: 10.1016/j.pan.2023.05.012.
154. Hashimoto, Y. Detection of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in tissue and pancreatic juice from pancreatic cancer / Y. Hashimoto, Y. Murakami, K. Uemura [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 143, № 1. – P. 113-125. – doi: 10.1016/j.surg.2007.07.042.

155. Hata, T. Telomerase activity in pancreatic juice differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis: A meta-analysis / T. Hata, M. Ishida, F. Motoi [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 372-381. – doi: 10.1016/j.pan.2016.01.007.
156. Herreros-Villanueva, M. Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis / M.H. Villanueva, M. Gironella, A. Castells [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2013. – Vol. 418. – P. 22-29. – doi:10.1016/j.cca.2012.12.025.
157. Hessel, S.J. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas / S.J. Hessel, S.S. Siegelman, B.J. McNeil [et al.] // *Radiology*. – 1982. – Vol. 143, № 1. – P. 129-133.
158. Hidalgo, M. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes / M. Hidalgo, S. Cascinu, J. Kleeff [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – № 1. – P. 8-18.
159. Hidalgo, M. Pancreatic cancer / M. Hidalgo, S. Cascinu, J. Kleeff [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 73-85.
160. Higuchi, T. Molecular cloning, genomic structure, and expression analysis of MUC20, a novel mucin protein, up-regulated in injured kidney / T. Higuchi, T. Orita, S. Nakanishi [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2004. – Vol. 279, № 3. – P. 1968-79. – doi: 10.1074/jbc.M304558200.
161. Hirai, I. Perineural invasion in pancreatic cancer / I. Hirai, W. Kimura, K. Ozawa [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 24, № 1. – P. 5-25. – doi: 10.1097/00006676-200201000-00003.
162. Ho, W.J. The tumour microenvironment in pancreatic cancer – clinical challenges and opportunities / W.J. Ho, E.M. Jaffee, L. Zheng // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. – 2020. – Vol. 17. – P. 527-540. – doi: 10.1038/s41571-020-0363-5.
163. Honda, K. CA19-9 and apolipoprotein-A2 isoforms as detection markers for pancreatic cancer: a prospective evaluation / K. Honda, V.A. Katzke, A. Hüsing [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2019. – Vol. 144, № 8. – P. 1877-1887. – doi: 10.1002/ijc.31900.

164. Honda, K. Plasma biomarker for detection of early stage pancreatic cancer and risk factors for pancreatic malignancy using antibodies for apolipoprotein-AII isoforms / K. Honda, M. Kobayashi, T. Okusaka [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 15921. – doi: 10.1038/srep15921.
165. Hu, S. Large-scale identification of proteins in human salivary proteome by liquid chromatography/mass spectrometry and two-dimensional gel electrophoresis-mass spectrometry / S. Hu, Y. Xie, P. Ramachandran [et al.] // *Proteomics.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 1714-1728. – doi: 10.1002/pmic.200401037.
166. Huang, B.Z. New-onset diabetes, longitudinal trends in metabolic markers, and risk of pancreatic cancer in a heterogeneous population / B.Z. Huang, S.J. Pando, C.Y. Jeon [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1812-1821.e7. – doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.043.
167. Huang, X. Chronic alcohol exposure exacerbates inflammation and triggers pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through PI3K/Akt/IKK / X. Huang, X. Li, Q. Ma [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 653-663. – doi: 10.3892/ijmm.2014.2055.
168. Humeau, M. Salivary MicroRNA in Pancreatic Cancer Patients / M. Humeau, A. Vignolle-Vidoni, F. Sicard [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130996. – doi: 10.1371/journal.pone.0130996.
169. Huxley, R. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies / R. Huxley, A. Ansary-Moghaddam, A. Berrington de González [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 2076-2083. – doi: 10.1038/sj.bjc.6602619.
170. Hwang, W.L. Single-nucleus and spatial transcriptome profiling of pancreatic cancer identifies multicellular dynamics associated with neoadjuvant treatment / W.L. Hwang, K.A. Jagadeesh, J.A. Guo [et al.] // *Nat. Genet.* – 2022. – Vol. 54. – P. 1178-1191. – doi: 10.1038/s41588-022-01134-8.
171. Iodice, S. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis / S. Iodice, S. Gandini, P. Maisonneuve [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2008. – Vol. 393, № 4. – P. 535-545. – doi: 10.1007/s00423-007-0266-2.

172. Irving, H.M. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis / H.M. Irving, A.V. Samokhvalov, J. Rehm // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 387-392.
173. Ishige, F. MIR1246 in body fluids as a biomarker for pancreatic cancer / F. Ishige, I. Hoshino, Y. Iwatate [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 8723. – doi: 10.1038/s41598-020-65695-6.
174. Itoh, Y. Identification and expression of human epiglycanin/MUC21: a novel transmembrane mucin / Y. Itoh, M. Kamata-Sakurai, K. Denda-Nagai [et al.] // Glycobiology. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 74-83. – doi: 10.1093/glycob/cwm118.
175. Jabłońska, B. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Current diagnosis and management / B. Jabłońska, P. Szmigiel, S. Mrowiec // World J. Gastrointest. Oncol. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 1880-1895. – doi: 10.4251/wjgo.v13.i12.1880.
176. Kahlert, C. Prognostic impact of a compartment-specific angiogenic marker profile in patients with pancreatic cancer / C. Kahlert, M. Fiala, G. Musso [et al.] // Oncotarget – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 12978-12989. – doi: 10.18632/oncotarget.2651.
177. Kalus, I. Interaction of syncollin with GP-2, the major membrane protein of pancreatic zymogen granules, and association with lipid microdomains / I. Kalus, A. Hodel, A. Koch [et al.] // Biochem. J. – 2002. – Vol. 362, Pt.2. – P. 433-442. – doi: 10.1042/0264-6021:3620433.
178. Kartalis, N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours./ N. Kartalis, T. L. Lindholm, P. Aspelin [et al.] // European radiology. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 1981-1990.
179. Kaur, S. Combination of MUC5AC and CA19-9 Improves the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Multicenter Study / S. Kaur, L.M. Smith, A. Patel [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112, № 1. – P. 172-183. – doi: 10.1038/ajg.2016.482.

180. Kaur, S. Mucins in pancreatic cancer and its microenvironment / S. Kaur, S. Kumar, N. Momi [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 607-620. – doi: 10.1038/nrgastro.2013.120.
181. Kawada, T. Coffee consumption and pancreatic cancer / T. Kawada // *Eur. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 35, № 10. – P. 987-988. – doi: 10.1007/s10654-019-00537-y.
182. Keane, F. Incidence of Pancreatic Cancer by Age and Sex in the US From 2000 to 2018 / F. Keane, M. Du, E.M O'Reilly // *JAMA.* – 2022. – Vol. 327, № 14. – P. 1401-1402. – doi: 10.1001/jama.2022.2309.
183. Keane, M.G. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer / M.G Keane, L. Horsfall, G. Rait [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. e005720. – doi: 10.1136/bmjopen-2014-005720.
184. Kempf, T. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure / T. Kempf, S. von Haehling, T. Peter [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 1054-1060. – doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.091.
185. Kendrick, Z.W. Serum IGFBP2 and MSLN as diagnostic and prognostic biomarkers for pancreatic cancer / Z.W Kendrick, M.A. Firpo, R.C. Repko [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 670-676. – doi: 10.1111/hpb.12199.
186. Khan, M.A. Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy / M.A. Khan, H. Zubair, S.K. Srivastava [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 889. – P. 71-87. – doi: 10.1007/978-3-319-23730-5_5.
187. Khan, M.A. Molecular Drivers of Pancreatic Cancer Pathogenesis: Looking Inward to Move Forward / M.A. Khan, S. Azim, H. Zubair [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 779. – doi: 10.3390/ijms18040779.
188. Khan, S. Validation of the ENDPAC model: Identifying new-onset diabetics at risk of pancreatic cancer / S. Khan, R.F. Safarudin, J.T. Kupec // *Pancreatology.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 550-555. – doi: 10.1016/j.pan.2021.02.001.

189. Kido, A. Inhibitory effect of antisense aminopeptidase N (APN/CD13) cDNA transfection on the invasive potential of osteosarcoma cells / A. Kido, S. Krueger, C. Haeckel [et al.] // Clin. Exp. Metastasis. – 2003. – Vol. 20. – P. 585-592. – doi: 10.1023/A:1027383729767.
190. Kim, J.E. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population / J.E. Kim, J.K. Lee, S.W. Paik [et al.] // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2004. – Vol. 2. – P. 182-186. – doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x.
191. Kim, J.H. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations / J.H. Kim, S.H. Park, E.S. Yu [et al.] // Radiology. – 2010. – Vol. 257, № 1. – P. 87-96. – doi: 10.1148/radiol.10100015.
192. Kim, J.K. Focal pancreatic mass: distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI / J.K. Kim, E. Altun, J.E. Junior [et al.] // J. Magn. Reson Imaging. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 313-322. – doi: 10.1002/jmri.21010.
193. Kim, R. PET/CT Fusion Scan Prevents Futile Laparotomy in Early Stage Pancreatic Cancer / R. Kim, G. Prithviraj, N. Kothari [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2015. – Vol. 40, № 11. – P. e501-505. – doi: 10.1097/RLU.0000000000000837.
194. Kinney, T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies / T. Kinney // The Surgical clinics of North America. – 2010. – Vol. 90 № 2. – P. 235-249. – doi: 10.1016/j.suc.2009.12.003.
195. Klein, A.P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors / A.P. Klein // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 493-502. – doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.
196. Kolbeinsson, H.M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies / H.M. Kolbeinsson, S. Chandana, G.P. Wright, M. Chung // J. Invest. Surg. – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 2129884. – doi: 10.1080/08941939.2022.2129884.

197. Korfiatis, P. Automated Artificial Intelligence Model Trained on a Large Data Set Can Detect Pancreas Cancer on Diagnostic Computed Tomography Scans As Well As Visually Occult Preinvasive Cancer on Prediagnostic Computed Tomography Scans / P. Korfiatis, G. Suman, N.G. Patnam [et al.] // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 165, № 6. – P. 1533-1546.e4. – doi: 10.1053/j.gastro.2023.08.034.
198. Koulouris, A.I. Pain in patients with pancreatic cancer: Prevalence, mechanisms, management and future developments / A.I. Koulouris, P. Banim, A.R Hart // *Dig. Dis. Sci*. – 2017. – Vol. 62, № 4. – P. 861-870. – doi: 10.1007/s10620-017-4488-z.
199. Kuhlmann, K.F. Evaluation of matrix metalloproteinase 7 in plasma and pancreatic juice as a biomarker for pancreatic cancer / K.F.D. Kuhlmann, J.W.O. van Till, M.A. Boermeester [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16, № 5. – P. 886-891. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0779.
200. Kunovsky, L. The Use of Biomarkers in Early Diagnostics of Pancreatic Cancer / L. Kunovsky, P. Tesarikova, Z. Kala [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5389820. – doi: 10.1155/2018/5389820.
201. Kuusela, P. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases / P. Kuusela, C. Haglund, P.J. Roberts // *Br. J. Cancer*. – 1991. – Vol. 63, № 4. – P. 636-640. – doi: 10.1038/bjc.1991.146.
202. Lahoud, M.J. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review / M.J. Lahoud, H.R. Kourie, J. Antoun [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 99-606. – doi: 10.4251/wjgo.v8.i8.599.
203. Lee, E.S. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review / E.S. Lee, J.M. Lee // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 24. – P. 7864-7877. – doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864.
204. Lennon, A.M. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention / A.M. Lennon, A.H. Buchanan, I. Kinde [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369, № 6499. – P. eabb9601. – doi: 10.1126/science.abb9601.

205. Leowattana, W. Systemic treatment for advanced pancreatic cancer / W. Leowattana, P. Leowattana, T. Leowattana // World J. Gastrointest. Oncol. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 1691-1705. – doi:10.4251/wjgo.v15.i10.1691.
206. Li, D. Diabetes and pancreatic cancer / D. Li // Mol. Carcinog. – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 64-74. – doi: 10.1002/mc.20771.
207. Li, D. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies / D. Li, H. Tang , M.M. Hassan, [et al.] // Cancer Causes Control. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 189-197. – doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
208. Li, Q. Reg proteins promote acinar-to-ductal metaplasia and act as novel diagnostic and prognostic markers in pancreatic ductal adenocarcinoma / Q. Li, H. Wang, G. Zogopoulos [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 47. – P. 77838-77853. – doi: 10.18632/oncotarget.12834.
209. Li, T.D. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis / T.D. Li , H.W. Yang, P. Wang [et al.] // Int. J. Food Sci. Nutr. – 2019. – Vol. 70, № 5. – P. 519-529. – doi: 10.1080/09637486.2018.1551337.
210. Li, Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence / Y. Li, X. Bian, S. Wei [et al.] // Cancer Manag Res. – 2019. – Vol. 11. – P. 8257-8268. – doi: 10.2147/CMAR.S211972.
211. Lilly, A.C. Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer / A.C. Lilly, I. Astsaturov, E.A. Golemis // Cell. Mol. Life Sci. – 2023. – Vol. 80, № 8. – P. 206. – doi: 10.1007/s00018-023-04855-z.
212. Lin, Z. Early Detection of Pancreatic Cancer: Current Advances and Future Opportunities / Z. Lin, E.A. Adeniran, Y. Cai [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13. – P. 1733. – <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071733>.
213. Link, A. Feasibility of fecal microRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer / A. Link, V. Becker, A. Goel [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e42933. – doi: 10.1371/journal.pone.0042933.

214. Liu, C. Lewis antigen-negative pancreatic cancer: an aggressive subgroup / C. Liu, S. Deng, K. Jin [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2020. – Vol. 56, № 4. – P. 900-908. – doi: 10.3892/ijo.2020.4989.
215. Liu, J. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer / J. Liu, J. Gao, Y. Du [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 131, № 3. – P. 683-691. – doi: 10.1002/ijc.26422.
216. Liu, X. A new panel of pancreatic cancer biomarkers discovered using a mass spectrometry-based pipeline / X. Liu, W. Zheng, W. Wang [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 117, № 112. – P. 1846-1854. – doi: 10.1038/bjc.2017.365.
217. Liu-Mares, W. Pancreatic cancer clusters and arsenic-contaminated drinking water wells in Florida / W.L. Mares, J.A. Mackinnon, R. Sherman [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 12, № 13. – P. 111. – doi: 10.1186/1471-2407-13-111.
218. Lopez-Ramirez, F. Early detection of pancreatic cancer on computed tomography: advancements with deep learning / F. Lopez-Ramirez, E.A. Syailendra, F. Tixier [et al.] // *Radiol. Adv.* – 2025. – Vol. 19, № 5. – P. umaf028. – doi: 10.1093/radadv/umaf028.
219. Lu, Y. Coffee and Risk of Pancreatic Cancer: Insights from Two-Sample and Multivariable Mendelian Randomization Analyses / Y. Lu, P. Wang, H. Liu [et al.] // *Nutrients.* – 2024. – Vol. 16, № 21. – P. 3723. – doi: 10.3390/nu16213723.
220. Lwaleed, B.A. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease / B.A. Lwaleed, P.S. Bass // *J. Pathol.* – 2006. – Vol. 208, № 3. – P. 327-339. – doi: 10.1002/path.1871.
221. Ma, D.M. Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk / D.M. Ma, X.W. Dong, X. Han [et al.] // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2023. – Vol. 22. – P. 15330338231164875. – doi: 10.1177/15330338231164875.
222. Machado, N.O. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas / N.O. Machado, H. Al Qadhi, K. Al Wahibi // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 160-175. – doi: 10.4103/1947-2714.157477.
223. Machida, T. MIR1246 and miR4644 in salivary exosome as potential biomarkers for pancreatobiliary tract cancer / T. Machida, T. Tomofuji, T. Maruyama //

- Oncology Reports. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 2375-2381. – doi: 10.3892/or.2016.5021.
224. Maisonneuve, P. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels // *Int. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 186-198. – doi:10.1093/ije/dyu240.
 225. Maitra, A. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). A Prospective Study to Establish a New-Onset Diabetes Cohort: From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer / A. Maitra, A. Sharma, R.E. Brand [et al.] // *Pancreas* – 2018. – Vol. 47, № 10. – P. 1244-1248. – doi: 10.1097/MPA.0000000000001169.
 226. Makawita, S. Validation of four candidate pancreatic cancer serological biomarkers that improve the performance of CA19.9 / S. Makawita, A. Dimitromanolakis, A. Soosaipillai // *BMC Cancer*. – 2013. – P. 404. – doi: 10.1186/1471-2407-13-404.
 227. Mastrantonio, M. Drinking water contamination from perfluoroalkyl substances (PFAS): an ecological mortality study in the Veneto Region, Italy / M. Mastrantonio, E. Bai, R. Uccelli [et al.] // *Eur. J. Public Health*. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 180-185. – doi: 10.1093/eurpub/ckx066.
 228. Masuda, H. Clinical suspicion of pancreatic cancer despite negative endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy / H. Masuda, K. Kotecha, R. Maitra [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2022. – Vol. 92, № 1-2. – P. 99-108. – doi: 10.1111/ans.17256.
 229. McDonel, P. Approaches for Understanding the Mechanisms of Long Noncoding RNA Regulation of Gene Expression / P. McDonel, M. Guttman // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. a032151.
 230. Miller, F.H. MRI of adenocarcinoma of the pancreas / F.H. Miller, N.J. Rini, A.L. Keppe // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2006. – Vol. 187, № 4. – P. 365-374.
 231. Miura, S. Focal Parenchymal Atrophy of the Pancreas Is Frequently Observed on Pre-Diagnostic Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer: A

- Case-Control Study / S. Miura, T. Takikawa, K. Kikuta [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 1693. – doi:10.3390/diagnostics11091693.
232. Mohan, S. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms / S. Mohan, D.J. Baylink // *Endocrinol.* – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 19-31. – doi: 10.1677/joe.0.1750019.
233. Mueller, T.C. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? / T.C. Mueller, M.A. Burmeister, J. Bachmann [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 28. – P. 9361-9373. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9361.
234. Mukewar, S.S. Risk of Pancreatic Cancer in Patients With Pancreatic Cysts and Family History of Pancreatic Cancer / S.S. Mukewar, A. Sharma, N. Phillip [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16, № 7. – P. 1123-1130. – doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.049.
235. Muniraj, T. Pancreatic cancer: a comprehensive review and update / T. Muniraj, P.A. Jamidar, H.R. Aslanian // *Disease-a-month*. – 2013. – Vol. 59, № 11. – P. 368-402. – doi: 10.1016/j.disamonth.2013.08.001.
236. Myung, S.J. Telomerase activity in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer may be complementary to K-ras mutation / S.J. Myung, M.H. Kim, Y.S. Kim [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 51, № 6. – P. 708-713. – doi: 10.1067/mge.2000.104654.
237. Nagata, N. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study / N. Nagata, S. Nishijima, Y. Kojima [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 163, № 1. – P. 222-238. – doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.054.
238. Nakaoka, K. Current Status of the Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / K. Nakaoka, E. Ohno, N. Kawabe [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 215. – doi: 10.3390/diagnostics13020215.
239. Nakashima, A. Usefulness of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic juice as a biomarker of pancreatic malignancy / A. Nakashima, Y. Murakami, K. Uemura [et al.] // *Pancreas* – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 527-533. – doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a16d28.

240. Ng, C.S. Reproducibility of CT perfusion parameters in liver tumors and normal liver / C.S. Ng, A.G. Chandler, W. Wei [et al.] // Radiology. – 2011. – Vol. 260, № 3. – P. 762-770. – doi:10.1148/radiol.11110331.
241. Ogihara, T. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase / T. Ogihara, T. Asano, H. Katagiri [et al.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47, № 5. – P. 794-805. – doi: 10.1007/s00125-004-1391-x.
242. Ohmura, E. Insulin-like growth factor I and transforming growth factor alpha as autocrine growth factors in human pancreatic cancer cell growth / E. Ohmura, M. Okada, N. Onoda [et al.] // Cancer Res. – 1990. – Vol. 50, № 1. – P. 103-107.
243. O'Neill, R.S. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? / R.S. O'Neill, A. Stoita // World J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, № 26. – P. 4045-4087. – doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4045.
244. Orlando, L. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography / L. Orlando, S. Kulasingam, D. B. Matchar // Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — Vol. 20, № 10. — P. 1063–1070.
245. Oue, N. Expression and localization of Reg IV in human neoplastic and non-neoplastic tissues: Reg IV expression is associated with intestinal and neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinoma / N. Oue, Y. Mitani, P.P. Aung [et al.] // J. Pathol. – 2005. – Vol. 207, № 2. – P. 185-198. – doi: 10.1002/path.1827.
246. Owens, D.K. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement / D.K. Owens, K.W. Davidson, A.H. Krist [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 322, № 5. – P. 438-444. – doi: 10.1001/jama.2019.10232.
247. Pan, S. Protein alterations associated with pancreatic cancer and chronic pancreatitis found in human plasma using global quantitative proteomics profiling / S. Pan, R. Chen, D.A. Crispin [et al.] // J. Proteome Res. – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 2359-2376. – doi: 10.1021/pr101148r.

248. Pang, L. Serum APN/CD13 as a novel diagnostic and prognostic biomarker of pancreatic cancer / L. Pang, N. Zhang, Y. Xia [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 47. – P. 77854-77864. – doi: 10.18632/oncotarget.12835.
249. Papapanagiotou, A. Osteonectin as a screening marker for pancreatic cancer: A prospective study / A. Papapanagiotou, G. Sgourakis, K. Karkoulas [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46, № 7. – P. 2769-2779. – doi: 10.1177/0300060518772413.
250. Park, H.D. Serum CA19-9, cathepsin D, and matrix metalloproteinase-7 as a diagnostic panel for pancreatic ductal adenocarcinoma / H.D. Park, E.S. Kang, J.W. Kim [et al.] // *Proteomics*. – 2012. – Vol. 12, № 23-24. – P. 3590-3597. – doi: 10.1002/pmic.201200101.
251. Park, S.K. Daily Vigorous Intensity Physical Activity and Its Preventive Effect on Pancreatic Cancer / S.K. Park, J.Y. Jung, C.M. Oh [et al.] // *Cancer Res. Treat.* – 2022. – Vol. 54, № 3. – P. 873-881. – doi: 10.4143/crt.2021.400.
252. Parker, R.A. Early features of pancreatic cancer on magnetic resonance imaging (MRI): a case-control study / R.A. Parker, Y. Zhou, E.J. Puttock [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2024. – Vol. 49, № 5. – P. 1489-1501. – doi: 10.1007/s00261-024-04271-2.
253. Partelli, S. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer / S. Partelli, L. Frulloni, C. Minniti [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44, № 11. – P. 945-951. – doi:10.1016/j.dld.2012.05.017.
254. Patel, N. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis / N. Patel, T. Petrinic, M. Silva [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2353. – doi: 10.3390/cancers12092353.
255. Perkins, G.L. Serum tumour markers. *American Family Physician* / G.L. Perkins, E.D. Slater, G.K. Sanders, J.G. Prichard // *Am. Fam. Physician*. – 2003. – Vol. 68, № 6. – P. 1075-1082.

256. Petrone, M.C. New strategies for the early detection of pancreatic cancer / M.C. Petrone, P.G. Arcidiacono // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 157-159. – doi: 10.1586/17474124.2016.1122521.
257. Placido, D. A deep learning algorithm to predict risk of pancreatic cancer from disease trajectories / D. Placido, B. Yuan, J.X. Hjaltelin [et al.] // *Nat. Med.* – 2023. – Vol. 29, № 5. – P. 1113-1122. – doi: 10.1038/s41591-023-02332-5.
258. Pollak, M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia / M. Pollak // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 12. – P. 915-928. – doi: 10.1038/nrc2536.
259. Porter, N. Risk of Pancreatic Cancer in the Long-Term Prospective Follow-Up of Familial Pancreatic Cancer Kindreds / N. Porter, D. Laheru, B. Lau [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2022. – Vol. 114, № 12. – P. 1681-1688. – doi: 10.1093/jnci/djac167.
260. Poulia, K.A. Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights / K.A. Poulia, P. Sarantis, D. Antoniadou [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1543. – doi: 10.3390/nu12061543.
261. Powell-Brett, S. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer / S. Powell-Brett, N. de Liguori Carino, K. Roberts // *European journal of surgical oncology.* – 2021. – Vol. 47, № 3, Pt A. – P. 539-544. – doi:10.1016/j.ejso.2020.03.006.
262. Qian, Q. Acute/chronic exposure to bisphenol A induced immunotoxicity in zebrafish and its potential association with pancreatic cancer risk / Q. Qian, J. Song, Q. Pu [et al.] // *Aquat Toxicol.* – 2023. – Vol. 258. – P. 106514. – doi: 10.1016/j.aquatox.2023.106514.
263. Quist, A.J.L. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women / A.J.L. Quist, M. Inoue-Choi, P.J. Weyer [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 142, № 2. – P. 251-261. – doi: 10.1093/aje/kwh081.
264. Rao, C.V. Biological effects and epidemiological consequences of arsenic exposure, and reagents that can ameliorate arsenic damage in vivo / C.V. Rao,

- S. Pal, A. Mohammed [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 34. – P. 57605-57621. – doi: 10.18632/oncotarget.17745.
265. Reid, C.J. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system / C.J. Reid, A. Harris // *Gut*. – 1998. – Vol. 42, № 2. – P. 220-226. – doi: 10.1136/gut.42.2.220.
266. Ren, Y. Differential signature of fecal microRNAs in patients with pancreatic cancer / Y. Ren, J. Gao, J.-Q. Liu [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 201-209. – doi: 10.3892/mmr.2012.862.
267. Rice, J.M. The carcinogenicity of acrylamide / J.M. Rice // *Mutat. Res.* – 2005. – Vol. 580, № 1-2. – P. 3-20. – doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.09.008.
268. Rickels, M.R. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 / M.R. Rickels, M. Bellin, F.G.S. Toledo [et al.] // *Pancreatol.* – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 336-342. – doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
269. Roeyen, G. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer / G. Roeyen, F. Berrevoet, I. Borbath [et al.] // *ESMO Open*. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 100386. – doi:10.1016/j.esmooP.2022.100386.
270. Rossi, M.K. The 'SPARC' of life: Analysis of the role of osteonectin/SPARC in pancreatic cancer (Review) / M.K. Rossi, M. Gnanamony, C.S. Gondi // *Int. J. Oncol.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1765-1771. – doi: 10.3892/ijo.2016.3417.
271. Ruze, R. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments / R. Ruze, T. Liu, X. Zou [et al.] // *Front. Endocrinol. Sec. Diabetes*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1161521 – doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
272. Sacks, G.D. Risk Perceptions and Risk Thresholds Among Surgeons in the Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms / G.D. Sacks, P. Shin, R.S. Braithwaite [et al.] // *Ann. Surg.* – 2023. – Vol. 278, № 5. – P. e1073-e1079. – doi: 10.1097/SLA.0000000000005827.
273. Sadakari, Y. MicroRNA expression analyses in preoperative pancreatic juice samples of pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Sadakari, T. Ohtsuka, K. Ohuchida [et al.] // *JOP*. – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 587-592.

274. Sahani, D.V. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging / D.V. Sahani, Z.K. Shah, O.A. Catalano [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 23-33. – doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05117.x.
275. Sanfey, H. Soild and papillary neoplasm of the pancreas: a potentially curable surgical lesion / H. Sanfey, G. Mendelsohn, J.L. Cameron // *Ann. Surg.* – 1983. – Vol. 197. – P. 272-276.
276. Sato, Y. Prospective Study Using Plasma Apolipoprotein A2-Isoforms to Screen for High-Risk Status of Pancreatic Cancer / Y. Sato, T. Kobayashi, S. Nishiumi [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2625. – doi: 10.3390/cancers12092625.
277. Saukkonen, K. Prognostic and diagnostic value of REG4 serum and tissue expression in pancreatic ductal adenocarcinoma / K. Saukkonen, J. Hagström, H. Mustonen [et al.] // *Tumour Biol.* – 2018. – Vol. 40, № 3. – P. 1010428318761494. – doi: 10.1177/1010428318761494.
278. Scarà, S. CA 19 – 9: biochemical and clinical aspects / S. Scarà, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 867. – P. 247-260. – doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_15.
279. Scherübl, H. Early Detection of Pancreatic Cancer / H. Scherübl, T. Hackert // *Visc. Med.* – 2025. – Vol. 3. – P. 1-3. – doi: 10.1159/000546203.
280. Schorr, F. Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms – Die Rolle von Endosonografie und Sonografie [Early detection of pancreatic cancer – The role of endoscopic and transabdominal ultrasound] / F. Schorr, M.W.Essig // *Z. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 59, № 10. – P. 1083-1090. – doi: 10.1055/a-1515-3123.
281. Schrader, H. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B.A. Menge, S. Schneider [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 513-522. – doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.083.
282. Seitz, H.K. Molecular mechanisms of alcoholmediated carcinogenesis / H.K. Seitz, F. Stickel // *Nat. Rev. Cancer.* – 2007. – Vol. 7, № 8. – P. 599-612.

283. Setti, G. Salivary MicroRNA for Diagnosis of Cancer and Systemic Diseases: A Systematic Review / G. Setti, M.E. Pezzi, M.V. Viani [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 907. – doi: 10.3390/ijms21030907.
284. Sharma, A. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes / A. Sharma, H. Kandlakunta, S.J.S. Nagpal [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155, № 3. – P. 730-739. – P. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.023.
285. Shen, Z. Does Pre-operative Biliary Drainage Influence Long-Term Survival in Patients With Obstructive Jaundice With Resectable Pancreatic Head Cancer? / Z. Shen, J. Zhang, H. Chen [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 575316. – doi: 10.3389/fonc.2020.575316.
286. Shi, C. Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis by PAM4 immunohistochemistry / C. Shi, N. Merchant, G. Newsome [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 138, № 2. – P. 220-228. – doi: 10.5858/arpa.2013-0056-OA.
287. Siegel, R. Cancer Statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 9-29. – doi: 10.3322/caac.21208.
288. Skipworth, R.J. Plasma MIC-1 correlates with systemic inflammation but is not an independent determinant of nutritional status or survival in oesophago-gastric cancer / R.J. Skipworth, D.A.C. Deans, B.H. L. Tan [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 102, № 4. – P. 665-672. – doi: 10.1038/sj.bjc.6605532.
289. Song, H. Perceived stress level and risk of cancer incidence in a Japanese population: the Japan Public Health Center (JPHC)-based Prospective Study / H. Song, E. Saito, N. Sawada [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 12964. – doi: 10.1038/s41598-017-13362-8.
290. Søreide, K. Pancreatic cancer / K. Søreide, E. Rangelova, C. Dopazo [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2023. – Vol. 49, № 2. – P. 521-525. – doi: 10.1016/j.ejso.2023.01.001.
291. Stoecklein, N.H. Ultra-sensitive CTC-based liquid biopsy for pancreatic cancer enabled by large blood volume analysis / N.H. Stoecklein, G. Fluegen,

- R. Guglielmi [et al.] // *Mol. Cancer*. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 181. – doi: 10.1186/s12943-023-01880-1.
292. Stoeltzing, O. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer / O. Stoeltzing, W. Liu, N. Reinmuth [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, № 3. – P. 1001-1011. – doi: 10.1016/s0002-9440(10)63460-8.
 293. Stoffel, E.M. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Provisional Clinical Opinion Summary / E.M. Stoffel, S.E. McKernin, A.A. Khorana // *J. Oncol. Pract.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 108-111. – doi:10.1200/JOP.18.00629.
 294. Stoffel, E.M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention / E.M. Stoffel, R.E. Brand, M. Goggins // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 164, № 5. – P. 752-765. – doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.012.
 295. Stolzenberg-Solomon, R.Z. Insulin, Glucose, Insulin Resistance, and Pancreatic cancer in Male Smokers / R.Z. Stolzenberg-Solomon, B.I. Graubard, S. Chari [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, № 22. – P. 2872-2878.
 296. Stolzenberg-Solomon, R.Z. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers / R.Z. Stolzenberg-Solomon, P. Limburg, M. Pollak [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 438-444.
 297. Suehara, N. Telomerase activity in pancreatic juice differentiates ductal carcinoma from adenoma and pancreatitis / N. Suehara, K. Mizumoto, M. Tanaka [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3, № 12, Pt 1. – P. 2479-2483.
 298. Sun, X. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy of miRNAs in Patients with Pancreatic Cancer / X. Sun, X. Zhou, Y. Zhang [et al.] // *Dis. Markers*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 6292396. – doi: 10.1155/2018/6292396.
 299. Suzuki, H. Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer / H. Suzuki, Y. Li,

- X. Dong [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 3467-3473. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0514.
300. Takano, S. Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells / S. Takano, H. Yoshitomi, A. Togawa [et al.] // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27, № 20. – P. 2810-2822. – doi: 10.1038/sj.onc.1210951.
301. Takayama, R. Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma / R. Takayama, H. Nakagawa, A. Sawaki // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 52-59. – doi: 10.1007/s00535-009-0114-y.
302. Takehara, A. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable pancreatic cancer and feasibility for antibody therapy targeting REG4 / A. Takehara, H. Eguchi, H. Ohigashi [et al.] // *Cancer Sci.* – 2006. – Vol. 97, № 11. – P. 1191-119. – doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00297.x.
303. Tchercansky, A. Diagnostic yield of computed tomography guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer / A. Tchercansky, J.F. Alberti, R.A. Antelo [et al.] // *Medicina (B Aires).* – 2022. – Vol. 82, № 5. – P. 708-713.
304. Terasawa, H. Utility of liquid biopsy using urine in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma / H. Terasawa, H. Kinugasa, S. Ako [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 1348-1353. – doi: 10.1080/15384047.2019.1638685.
305. Terentes-Printzios, D. Lipids, apolipoproteins and their ratios in relation to arterial stiffness in never-treated hypertensives / D. Terentes-Printzios, J.J.P. Kastelein, W.A. van der Steeg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001 – Vol. 117, № 23. – P. 3002-3009. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.713438.
306. Tobi, M. Prognostic Significance of the Labeling of Adnab-9 in Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms / M. Tobi, J. Hatfield, V. Adsay [et al.] // *Int. J. Gastrointest Cancer.* – 2001. – Vol. 29, № 3. – P. 141-150.
307. Tobi, M. Prospective markers for early diagnosis and prognosis of sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma / M. Tobi, M. Kim, D.H. Weinstein [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 744-750. – doi: 10.1007/s10620-012-2387-x.

308. Trajkovic-Arsic, M. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer / M. Trajkovic-Arsic, E. Kalideris, J.T. Siveke // J. Mol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 50, № 3. – P. R67-R74. – doi: 10.1530/JME-12-0259.
309. Treadwell, J.R. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis / J.R. Treadwell, H.M. Zafar, M.D. Mitchell [et al.] // Pancreas. – 2016. – Vol. 45, № 6. – P. 789-795. – doi: 10.1097/MPA.0000000000000524.
310. Tseng, D.S.J. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer a systematic review / D.S.J. Tseng, I.Q. Molenaar, M.G. Besselink [et al.] // Pancreas. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 325-330. – doi: 10.1097/MPA.0000000000000473.
311. Vanga, R.R. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis / R.R. Vanga, A. Tansel, S. Sidiq [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 16, № 8. – P. 1220-1228.e4. – doi:10.1016/j.cgh.2018.01.027.
312. Varadarajulu, S. Best practices in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration / S. Varadarajulu, P. Fockens, R.H. Hawes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 697-703. – doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.017.
313. Venturi, S. Cesium in Biology, Pancreatic Cancer, and Controversy in High and Low Radiation Exposure Damage-Scientific, Environmental, Geopolitical, and Economic Aspects / S. Venturi // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 17. – P. 8934. – doi: 10.3390/ijerph18178934.
314. Violette, S. Reg IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas / S. Violette, E. Festor, I. Pandrea-Vasile [et al.] // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol. 103, № 2. – P. 185-193. – doi: 10.1002/ijc.10788.
315. Vitorino, R. Identification of human whole saliva protein components using proteomics / R. Vitorino, M.J.C. Lobo, A.J. Ferrer-Correira [et al.] // Proteomics. – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 1109-1115. – doi: 10.1002/pmic.200300638.
316. Waaijer, A. Reproducibility of quantitative CT brain perfusion measurements in patients with symptomatic unilateral carotid artery stenosis / A. Waaijer, I.C. van

- der Schaaf, B.K. Velthuis, M. Quist // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 927-932.
317. Wang, J. Circulating microRNAs in Pancreatic Juice as Candidate Biomarkers of Pancreatic Cancer / J. Wang, M. Raimondo, S. Guha [et al.] // *J. Cancer.* – 2014. – Vol. 5, № 8. – P. 696-705. – doi: 10.7150/jca.10094. eCollection 2014.
318. Wang, S. Mucins in pancreatic cancer: A well-established but promising family for diagnosis, prognosis and therapy / S. Wang, L. You, M. Dai, Y. Zhao // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, № 18. – P. 10279-10289. – doi: 10.1111/jcmm.15684.
319. Wang, S. Quantitative assessment of the diagnostic role of mucin family members in pancreatic cancer: a meta-analysis / S. Wang, L. You, M. Dai, Y. Zhao // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 192. – doi: 10.21037/atm-20-5606.
320. Watanabe, H. Expression of mesothelin mRNA in pure pancreatic juice from patients with pancreatic carcinoma, intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas, and chronic pancreatitis / H. Watanabe, G. Okada, K. Ohtsubo [et al.] // *Pancreas.* – 2005. – Vol. 30, № 4. – P. 349-354. – doi: 10.1097/01.mpa.0000160281.56828.76.
321. Weber, J.A. The microRNA spectrum in 12 body fluids / J.A. Weber, D.H. Baxter, S. Zhang [et al.] // *Clin. Chem.* – 2010. – Vol. 56, № 11. – P. 1733-1741. – doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
322. Westermann, A. The need for improvement in the management of fatigue, depression and pain in pancreatic cancer / A. Westermann, L.M. Matrisian, L. Rahib // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 4. – doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.429.
323. Williams, S.J. Two novel mucin genes down-regulated in colorectal cancer identified by differential display / S.J. Williams, M.A. McGuckin, D.C. Gotley [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, № 16 – P. 4083-4089.
324. Wolpin, B.M. Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts / B.M. Wolpin, D.S. Michaud, E.L. Giovannucci

- [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 97, № 1. – P. 98-104. – doi: 10.1038/sj.bjc.6603826.
325. Wolpin, B.M. Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer / B.M. Wolpin, D.S. Michaud, E.L. Giovannucci [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, № 16. – P. 7923-7928. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0373.
 326. Wolpin, B.M. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer / B.M. Brian, K.N. Wolpin, B. Ying [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 82-91. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836.
 327. Woodmansey, C. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study / C. Woodmansey, A.P. Mcgoover, K.A. McCullough [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, № 11. – P. 1486-1493. – doi: 10.2337/dc17-0542.
 328. Wu, H. A Brief History of Pancreatic Reg: Implications as to its Clinical Importance / H. Wu, Q. Zheng, P. Rengabhashyam [et al.] // *Einstein Q J. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 178.
 329. Wu, J.T. Circulating tumor markers of the new millennium: Target therapy, early detection and prognosis / J.T. Wu // *American Association for Clinical Chemistry* – 2002. – P. 96. – ISBN 139781890883737.
 330. Wu, K. Insulin promotes the proliferation and migration of pancreatic cancer cells by up-regulating the expression of PLK1 through the PI3K/AKT pathway / K. Wu, H. Chen, Y. Fu [et al.] // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 2023. – Vol. 648. – P. 21-27. – doi:10.1016/j.bbrc.2023.01.061.
 331. Xie, Z. Salivary microRNAs show potential as a noninvasive biomarker for detecting resectable pancreatic cancer / Z. Xie, X. Yin, B. Gong [et al.] // *Cancer Prev Res (Phila).* – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 165-173. – doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0192.
 332. Xing, H. Diagnostic Value of CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis / H. Xing, J. Wang, Y. Wang [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2018. – P. 8704751. – doi: 10.1155/2018/8704751.

333. Xue, A. Serum apolipoprotein C-II is prognostic for survival after pancreatic resection for adenocarcinoma / A. Xue, J.W. Chang, L. ChungBr [et al.] // J. Cancer. – 2012. – Vol. 107, № 11. – P. 1883-1891. – doi: 10.1038/bjc.2012.458.
334. Yang, C.Y. Accuracy of simultaneous measurement of serum biomarkers: Carbohydrate antigen 19-9, pancreatic elastase-1, amylase, and lipase for diagnosing pancreatic ductal adenocarcinoma / C.Y. Yang, R.T. Lin, C.Y. Chen [et al.] // J. Formos Med. Assoc. – 2022. – Vol. 121, № 12. – P. 2601-2607. – doi:10.1016/j.jfma.2022.07.003.
335. Yang, J.Y. MicroRNAs in stool samples as potential screening biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma cancer / J.Y. Yang, Y.W. Sun, D.J. Liu [et al.] // Am. J. Cancer Res. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 663-673.
336. Yang, Y. Macrophage inhibitory cytokine-1 vs carbohydrate antigen 19-9 as a biomarker for diagnosis of pancreatic cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of diagnostic accuracy studies / Y. Yang, S. Yan, H. Tian, Y. Bao // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 9. – P. e9994. – doi: 10.1097/MD.0000000000000994.
337. Yoneyama, T. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics / T. Yoneyama, S. Ohtsuki, K. Honda [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. 0161009. – doi: 10.1371/journal.pone.0161009.
338. Yu, N.Y. Radiation Contamination Following Cremation of a Deceased Patient Treated With a Radiopharmaceutical / N.Y. Yu, W.G. Rule, T.T. Sio [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 8. – P. 803-804. – doi: 10.1001/jama.2018.21673.
339. Yu, S. Plasma extracellular vesicle long RNA profiling identifies a diagnostic signature for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Yu, Y. Li, Z. Liao [et al.] // Gut. – 2020. – Vol. 69, № 3. – P. 540-550. – doi: 10.1136/gutjnl-2019-318860.

340. Yuan, C. The age-dependent association of risk factors with pancreatic cancer / C. Yuan, J. Kim, Q.L. Wang [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2022. – Vol. 33, № 7. – P. 693-701. – doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.276.
341. Yue, T. Enhanced discrimination of malignant from benign pancreatic disease by measuring the CA 19-9 antigen on specific protein carriers / T. Yue, K.A. Maupin, B. Fallon [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 12. – P. e29180. – doi: 10.1371/journal.pone.0029180.
342. Zabora, J.R. The prevalence of psychological distress by cancer site / J.R. Zabora, K. BrintzenhofeSzoc, B. Curbow [et al.] // *Psycho-Oncology*. – 2001. – Vol. 10, № 1. – P. 19-28. – doi: 10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19::aid-pon501>3.0.co;2-6.
343. Zeh, H.J. Multianalyte profiling of serum cytokines for detection of pancreatic cancer / H.J. Zeh, S. Winikoff, D.P. Landsittel [et al.] // *Cancer Biomark.* – 2005. – Vol. 1, № 6. – P. 259-269. – doi: 10.3233/cbm-2005-1601.
344. Zeng, H. Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line / H. Zeng, K. Datta, M. Neid [et al.] // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 2003. – Vol. 302, № 1. – P. 46-55. – doi: 10.1016/s0006-291x(03)00107-4.
345. Zhang, Y. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis / Y. Zhang, J. Yang, H. Li [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 11683-11691.
346. Zhou, C.D. Coffee and pancreatic cancer risk among never-smokers in the UK prospective Million Women Study / C.D. Zhou, A.S. Kuan, G.K. Reeves [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2019. – Vol. 145, № 6. – P. 1484-1492. – doi: 10.1002/ijc.31994.
347. Zhu, Y. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhu, H. Zhang, N. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. e18581.

348. Zofia Rogowska, A. Ultrasound-guided Percutaneous Core-needle Biopsy of Focal Pancreatic Lesions – Practical Aspectss / A. Zofia Rogowska // J. Ultrason. – 2022. – Vol. 22, № 89. – P. 117-120. – doi: 10.15557/JoU.2022.0019.
349. Zogopoulos, G. The Pancreatic Cancer Early Detection (PRECEDE) Study is a Global Effort to Drive Early Detection: Baseline Imaging Findings in High-Risk Individuals / G. Zogopoulos, I. Haimi, S.A. Sanoba [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2024. – Vol. 22, № 3. – P. 158-166. – doi:10.6004/jnccn.2023.70.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Акт о внедрении результатов научного исследования в практику ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Российский научный центр
радиологии и хирургических
технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» МЗ РФ)
ул. Ленинградская, д. 70,
пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758
тел. (812) 596-84-62, факс (812) 596-67-05
e-mail: info@rncrst.ru; www.rncrst.ru
ИНН 7821007633 КПП 784301001
ОКПО 01897989 ОГРН 1027812404509
От _____ № _____
на № _____ от _____

АКТ

о внедрении результатов научного исследования в практику

Настоящим подтверждаем, что предложения, отраженные в диссертационном исследовании Пономарева Павла Александровича на тему: «Значение впервые выявленного сахарного диабета в раннем выявлении рака поджелудочной железы» внедрены в клиническую деятельность амбулаторно-консультативного отделения Центра:

- методика раннего выявления рака поджелудочной железы, основанная на направленном обследовании пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, из числа обратившихся граждан за медицинской помощью;
- рекомендации по определению уровня панкреатической эластазы-1 для дифференциальной диагностики впервые выявленных нарушений обмена глюкозы на амбулаторном этапе;
- специальная форма опросника, включающая критерии отбора пациентов для дальнейшего обследования.

Главный врач ФГБУ РНЦРХТ
к.м.н., Румянцев С.Ю.



Приложение Б

(справочное)

Акт о внедрении результатов научного исследования в практику

ГБУЗ «ЛОКБ»

Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения
Ленинградская областная
клиническая больница
(ГБУЗ ЛОКБ)

Почтовый адрес:
194291, Санкт-Петербург, пр.
Луначарского, д. 45, к. 2, литер А
Юридический адрес:
188663, Ленинградская область,
Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский,
ул. Заозерная, д. 2
Тел.: (812) 670-18-88
Факс: (812) 592-24-64
lokb@47lokb.ru, <https://47lokb.ru/>
ОКПО 05278869, ОГРН 1037804002125,
ИНН/КПП 4700001254/470601001

АКТ ВНЕДРЕНИЯ В НАЧНУЮ, ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

результатов диссертационной работы Пономарева Павла Александровича на тему: «ЗНАЧЕНИЕ
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Методика раннего выявления рака поджелудочной железы внедрена в клиническую практику стационаров Ленинградской области и ЛОКБ, поликлинические отделения ЛОКБ, поликлиники ЛО, региональные ЦАОП. Сущность методики заключается в направленном обследовании пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, из числа прикрепленного контингента граждан к медицинским организациям первичной медико-санитарной помощи. Для отбора больных, имеющих факторы риска, применяется специальная форма опросника (в котором выделяют «большие» и «малые» критерии). К «большим критериям» относят: 1) Возраст 50-75 лет; 2) впервые выявленный сахарный диабет в текущем календарном году; 3) Курение; 4) Чувство дискомфорта в верхних отделах живота. К «малым критериям» относят: 1) Употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю; 2) Применение препаратов инсулина; 3) Отягощенная наследственность (случаи РГДЖ 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 рекомендовано дальнейшее обследование для исключения онкологического генеза выявленных нарушений обмена глюкозы.

Эффект от внедрения: предложенная методика позволила увеличить выявляемость рака поджелудочной железы на ранних стадиях, расширить охват наблюдаемого онкологами контингента населения, выявить и определить ранние проявления и факторы риска рака поджелудочной железы. Конечный итог внедрения – увеличение числа радикально пролеченных пациентов.

Место внедрения: ГБУЗ «ЛОКБ», а также ЦАОП г. Гатчина, г. Выборга, г. Кингисеппа, пгт. Кузьмолово, г. Тихвина.

Форма внедрения: обучение врачей онкологов, хирургов, эндокринологов, терапевтов Ленинградской области.

Исполнитель:

Заместитель главного врача по хирургической помощи,

Главный внештатный специалист-хирург ЛО, Зав. ХО-М

Телефон исполнителя: 89219103927



Докл. Прядко А.С.

Приложение В
(справочное)

**Акт о внедрении результатов научного исследования в практику
СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника № 32»**

Администрация Петроградского района
Санкт-Петербурга
Санкт-Петербургское государственное
бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская поликлиника № 32»
Вяземский переулок, дом 3, Санкт-Петербург, 197022
тел. (812) 234-57-49, факс (812) 346-13-88
e-mail: p32@ldrav.spb.ru
ИНН 7813103630 КПП 781301001 ОКОГУ 2300229
ОКПО 46977987 ОГРН 1037828002882
От 04.04.2016 № 834

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач
СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника
№ 32»
к.м.н. Ширшова Н.Ю.



АКТ

о внедрении результатов научного исследования в практику

Настоящим актом подтверждаем, что практические рекомендации и результаты диссертационного исследования Пономарева Павла Александровича на тему: «Роль впервые диагностированного сахарного диабета в раннем выявлении рака поджелудочной железы» внедрены в клиническую деятельность врачей центра:

- осуществляется направленное обследование пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом в возрастной группе старше 50 лет, имеющих факторы риска рака поджелудочной железы;
- при отсутствии инструментального подтверждения диагноза РПЖ у пациента с впервые выявленным сахарным диабетом - осуществляется наблюдение врачом-онкологом в рамках 1а клинической группы.

Эффект от внедрения: предложенная методика позволила увеличить частоту выявления рака поджелудочной железы на ранних стадиях.

Главный врач

СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника №32» к.м.н. Ширшова Н.Ю.

Приложение Г
(справочное)

**Акт о внедрении результатов научного исследования в практику СПб ГБУЗ
«Центр амбулаторной онкологической помощи Петроградского района»**

Администрация Петроградского района
Санкт-Петербурга
Санкт-Петербургское государственное
бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская поликлиника № 32»
Вяземский переулок, дом 3, Санкт-Петербург, 197022
тел. (812) 234-57-49, факс (812) 346-13-88
e-mail: p32@zdrav.spb.ru
ИНН 7813103630 КПП 781301001 ОКОГУ 2300229
ОКПО 46977987 ОГРН 1037828002882
От 04.09.2026 № 815

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач
СПб ГБУЗ «Центр амбулаторной
онкологической помощи
Петроградского района»
к.м.н. Ширшова Н.Ю.



АКТ

о внедрении результатов научного исследования в практику

Настоящим актом подтверждаем, что практические рекомендации и результаты диссертационного исследования Пономарева Павла Александровича на тему: «Роль впервые диагностированного сахарного диабета в раннем выявлении рака поджелудочной железы» внедрены в клиническую деятельность врачей центра:

- осуществляется направленное обследование пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом в возрастной группе старше 50 лет, имеющих факторы риска рака поджелудочной железы;
- при отсутствии инструментального подтверждения диагноза РПЖ у пациента с впервые выявленным сахарным диабетом - осуществляется наблюдение врачом-онкологом в рамках 1а клинической группы.

Эффект от внедрения: предложенная методика позволила увеличить частоту выявления рака поджелудочной железы на ранних стадиях.

Главный врач
СПб ГБУЗ «Центр амбулаторной
онкологической помощи Петроградского района»
к.м.н. Ширшова Н.Ю.

Приложение Д
(справочное)

Таблица А1 – Описание критерия «Т» в классификации РПЖ по стадиям в соответствии с TNM (8-е издание, 2017 г.)

Критерий Т – Первичная опухоль	Значение
Тх	недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
Tis	карцинома <i>in situ</i> (данная категория включает панкреатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени (ПанИН-3), внутрипротоковую папиллярную муцинозную опухоль с тяжелой дисплазией, внутрипротоковую тубулопапиллярную опухоль с тяжелой дисплазией, муцинозную кистозную опухоль с тяжелой дисплазией)
T1	опухоль ограничена ПЖ до 2 см в наибольшем измерении (дополнительно введены группы T1a, T1b, T1c – для уточнения прогноза образований с размером инвазивного компонента до 0,5 см, 0,5-1 см и 1-2 см соответственно)
T2	опухоль размером 2-4 см в наибольшем измерении;
T3	опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении;
T4	опухоль вовлекает чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию, независимо от размера

Приложение Е
(справочное)

Таблица Б1 – Описание критерия «N» в классификации РПЖ по стадиям в соответствии с TNM (8-е издание, 2017 г.)

Критерий N – регионарные лимфатические узлы	Значение
Nx	недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов
N0	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов
N1	наличие метастазов в 1-3 регионарных лимфоузлах
N2	наличие метастазов в 4 или более

Приложение Ж
(справочное)

Таблица В1 – Описание критерия «М» в классификации РПЖ по стадиям в соответствии с TNM (8-е издание, 2017 г.)

Критерий М - отдаленные метастазы	Значение
М0 нет отдаленных метастазов;	нет отдаленных метастазов;
М1 наличие отдаленных метастазов	наличие отдаленных метастазов

Приложение 3
(справочное)

Таблица Г1 – Критерии для установления диагноза сахарный диабет 2 типа, согласно рекомендация Российской ассоциации эндокринологов

Показатель		Значение
Уровень гликемии в плазме крови	Натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л
	Через 2 часа после нагрузки 75 г. глюкозы	$\geq 11,1$ ммоль/л
	В случайном анализе при наличии признаков гипергликемии	$\geq 11,1$ ммоль/л
Уровень гликозилированного гемоглобина HbA1C		$\geq 6,5\%$

Приложение И
(справочное)

***Карта изучения больного с установленным диагнозом РПЖ,
страдающего сахарным диабетом 2 типа***

Карта №		Дата:			Дата установления диагноза сахарного диабета			
ФИО:								
Индивидуальные показатели	Рост (см)	Вес (кг)	Возраст (лет)	Пол (м/ж)	Сахароснижающая терапия (название, дозировка, особенности приема)			
Основной диагноз (локализация, TNM)					Суточные колебания глюкозы (средние значения)			
Дата установления основного диагноза					Изменялось ли течение диабета перед установлением диагноза РПЖ	Да/Нет	В чем заклю- чались изменения, указать даты	
Жалобы на момент госпитализации								
Наличие сахарного диабета	Да/Нет	Применяется инсулинотерапия		Да/Нет	Описание образования в ПЖ по данным МСКТ ОБП (локализация, размеры)			
Ведущие клинические особенности (основные жалобы и проявления РПЖ у данного пациента)								
Онкологические заболевания среди ближайших родственников (степень родства, диагноз)								
Лабораторные данные (при поступлении): Нб, Общий белок, Альбумин, Панкреатическая амилаза, а-амилаза, HbA1c, СА 19-9								

Приложение К

(справочное)

Карта больного сахарным диабетом 2 типа**с впервые установленным диагнозом**

ФИО				
Дата рождения				
Рост (м)		Вес (кг)		ИМТ (вес/рост²) =
Пол				Муж. Жен.
«Большой» критерий				Наличие
Возраст 50-75 лет				
Диагноз Сахарный диабет 2 типа установлен в текущем календарном году				
Курильщик				
Испытывает дискомфорт в верхних отделах живота				
«Малый» критерий				Наличие
Употребляет алкоголь чаще 1 раза в неделю				
Необходимо применение препаратов инсулина				
Отягощенная наследственность (случаи рака поджелудочной железы у родственников)				
Установленный диагноз «Хронический панкреатит»				
Преобладание в рационе мясных и жареных блюд				