

Приложение
к приказу №180
от «23» июня 2025 года
Министра здравоохранения
Республики Узбекистана

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ».....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»	57
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»	71
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ».....	87

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО
НОЗОЛОГИИ «РАК
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С25,0, С25,1, С25,2 – рак поджелудочной железы, разработана с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики рака поджелудочной железы в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии рака поджелудочной железы, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Коды МКБ-10:

Код	Название
C25.0	– Рак головки поджелудочной железы
C25.1	– Рак тела поджелудочной железы
C25.2	– Рак хвоста поджелудочной железы
C25.3	– Рак протока поджелудочной железы
C25.7	– Рак других частей поджелудочной железы
C25.8	– Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C25.9	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы, неуточненное

Скачать (ссылка с МКБ-10): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1142>

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2C10	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы
2C10.0	– Аденокарцинома поджелудочной железы
2C10.1	– Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы
2C10.Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования поджелудочной железы
2C10.Z	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы неуточненное
2E92.8	– Доброкачественное новообразование поджелудочной железы

2D81	– Метастазы злокачественных новообразований в поджелудочной железе
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947	

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025-2028 год.

- Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович – д.м.н., профессор, директор РСНПМЦОиР;
2. Юсупбеков Абборбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионального хосписа города Самарканда;
8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Якубов Юсуфджон Кенжаевич – к.м.н., руководитель отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Эгамбердиев Дилшод махмудович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
3. Максимкулов Джума Муминович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
4. Туйев Хусниддин Насриддинович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
5. Соипов Бобур Бахтиёрович – заведующий отделением хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
6. Рахимов Санатжон Собирович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
7. Хатамов Акбар Мухаметович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР.

- Рецензенты:

Из республики:

Акбаров Миршавкат Миролимович – д.м.н., профессор, руководитель отделения гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени N1 РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова.

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 21 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

СА 19	–	карбогидратный антиген 19
АФП	–	альфафетопротеин
ВБА	–	верхнебрыжечная артерия
ГПДР	–	гастропанкреатодуоденальная резекция
Гр	–	Грей
ГЭП	–	гастроэнтеропанкреатические опухоли
ИГХ	–	иммуногистохимия
МДГ	–	мультидисциплинарная группа
МРТ	–	магнитно резонансная томография
НЭО	–	нейроэндокринные опухоли
ПБ	–	пункционная биопсия
ПЖ	–	поджелудочная железа
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция

ПЭТ	–	позитронно эмиссионная томография
РКТ	–	рентгеновская компьютерная томография
РОД	–	разовая очаговая доза
РЭА	–	раковоэмбриональный антиген
СОД	–	суммарно очаговая доза
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХЛТ	–	химиолучевая терапия
ХТ	–	химиотерапия
ЭРХПГ	–	эндоскопическая ретроградная холецисто панкреатография
BRCA 1/2	–	ген рака молочной железы 1/2
TNM	–	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований.
ICD	–	международная классификация болезней
IMRT	–	интенсивно-модулированная лучевая терапия
IGRT	–	лучевая терапия, управляемая по изображениям
SRS	–	стереотаксическая радиохирurgia
SRT	–	стереотаксическая радиотерапия
3D CRT	–	3-х мерная конформная лучевая терапия
GEM-CAP	–	схема химиотерапии
GEMOX	–	схема химиотерапии
GP	–	схема химиотерапии
GTX	–	схема химиотерапии

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Абдоминальные онкологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Химиотерапевты
- Радиотерапевты,
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;

- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинич. исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

2. Основная часть

- Введение

Рак поджелудочной железы – злокачественное новообразование исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы [1].

- Общая характеристика нозологии

(ссылка на использованный источник:

https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=13)

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 510 992 случаев рака поджелудочной железы и 467 409 человек умерли от этого вида рака.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: экзокринной части (95% случаев) и эндокринной части (5% случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. Данные рекомендации посвящены только карциномам экзокринной части поджелудочной железы.

У 10 % пациентов раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтц-Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA [38]. У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина

ДЗ, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [36, 40, 43].

Патогенез рака поджелудочной железы делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания [42]. Однако накапливаются сведения, что процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза [37]. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдаленных органах [39].

К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (ПанИн, PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) и муцинозные кистозные опухоли (МКО). В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене KRAS. Далее появляются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2, которые определяют путь предраковых образований от легкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК [41].

Тактика лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) должна определяться на меж-дисциплинарном онкологическом консилиуме с обязательным участием панкреатобилиарного хирурга, лучевого диагноста, специалистов по лекарственной и лучевой терапии.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2022 год РПЖЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 13-место (2,9% у мужчин, 2,0% среди женщин) и заболеваемость РПЖЖ на 100 тыс населения составляет 1,7 случаев. В 2022 году впервые выявлены всего 625 больных РПЖЖ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено всего лишь 4,5% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РПЖЖ, подтвержденным морфологически составляет 72,8%. 0,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 18,2% - во II стадии, 41,1% - в III стадии и 33,9% - на IV стадии. У 6,1% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2023 года с РПЖЖ под диспансерным наблюдением состояли 1201 больной и болезненность составлял 3,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РПЖЖ в республике составляет 19,4% и 1-годичная летальность – 34,5%. В Республике Узбекистан в 2022 году от РПЖЖ умерло 438 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 1,2 и занимает 10-место.

- Клиническая классификация

Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 5-е издание, 2019 г)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные

Ацинарноклеточная цистаденома

Серозная цистаденома

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени (PanIN-3)

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль

Муцинозная кистозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Муцинозная кистозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Злокачественные

Протоковая аденокарцинома

Аденоплоскоклеточный рак

Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)

Гепатоидный рак

Медуллярный рак

Перстневидноклеточный рак

Недифференцированный рак

Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

Ацинарноклеточная карцинома

Ацинарноклеточная цистаденокарцинома

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой

Смешанный ацинарно-протоковый рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак

Смешанный протоково-нейроэндокринный рак

Муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой

Панкреатобластома

Серозная цистаденокарцинома

Солидно-псевдопапиллярная опухоль

Злокачественные опухоли, исходящие из экзокринной части поджелудочной железы, включают следующие гистологические подтипы:

- протоковая аденокарцинома (85–90%)
- внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивной аденокарциномой (2–3%)
- муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной аденокарциномой (1%)
- солидная псевдопапиллярная опухоль (< 1%)
- ацинарно-клеточная карцинома (< 1%)
- панкреатобластома (< 1%)
- серозная цистаденокарцинома (< 1%).

Классификация применима только для рака поджелудочной железы. Должно быть гистологическое, цитологическое подтверждение диагноза, заключение МДГ.

Анатомические области:

1. Головка поджелудочной железы.
2. Тело поджелудочной железы.
3. Хвост поджелудочной железы
4. Панкреатический проток.
5. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для поджелудочной железы являются:

- Верхние: кверху от головки и тела.
- Нижние: книзу от головки и тела.
- Передние: передние панкреатодуоденальные, пилорические и проксимальные мезентериальные.

- Задние: задние панкреатодуоденальные, вокруг общего желчного протока и проксимальные мезентериальные.

Селезеночные: в воротах селезенки и области хвоста поджелудочной железы. Отдаленные метастазы наиболее часто локализуются в печени, параортальных и надключичных лимфоузлах слева (Вирхова).

Стадирование рака поджелудочной железы по системе TNM (8-е издание)

Первичная опухоль (T):

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

Tis – carcinoma in situ,

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,

T1A – опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении,

T1B – опухоль больше 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении,

T1C – опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении,

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см но не более 4 см в наибольшем измерении,

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении,

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

Региональные лимфатические узлы (N):

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 регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение не менее 12 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, задней и передней панкреатодуоденальных аркад, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии. К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола,

селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы. Существуют принципиальные различия в описании регионарных лимфатических узлов в классификации TNM 8 редакции по версиям AJCC и UICC, в то же время отсутствуют ссылки на работы, на основании которых в UICC латеральные аортальные лимфатические узлы были отнесены к регионарным. Необходимо учитывать данную информацию при составлении плана лечения пациентов.

М — Отдаленные метастазы.

- M0 Нет отдаленных метастазов.
- M1 Есть отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация.

- Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.
- G – гистопатологическая дифференцировка.
- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – не дифференцируемый рак.

СТАДИЯ	T	N	M
СТАДИЯ 0	Tis	N0	M0
СТАДИЯ IA	T1	N0	M0
СТАДИЯ IB	T2	N0	M0
СТАДИЯ IIA	T3	N0	M0
СТАДИЯ IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0

СТАДИЯ III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	Нлюбая	M0
СТАДИЯ IV	Тлюбая	Нлюбая	M1

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

Диагностические критерии постановки диагноза:

- Жалобы и анамнез:

Характерными симптомами в клинической картине рака поджелудочной железы являются: боль, желтуха, кожный зуд, потеря массы тела, снижение аппетита, лихорадка.

- **Боль** — самый частый симптом, наблюдается у 70–85% больных. Боль чаще всего возникает в результате прорастания или сдавления опухолью нервных стволов, реже она бывает вызвана закупоркой желчного или вирсунгова протока или перитонеальными явлениями из-за обострения сопутствующего панкреатита. При раке головки боль ощущается в правом подреберье или надчревной области, рак тела и хвоста характеризуется болью в левом подреберье и надчревной области, но может проявляться боевыми ощущениями и в правой подреберной области. Диффузному поражению свойственна разлитая боль в верхней половине живота. У некоторых больных боль остается локализованной в одном месте. У других — иррадирует в позвоночник или в межлопаточную область, реже — в правую лопатку. При опухолях, закупоривающих вирсунгов проток и сопровождающихся панкреатитом, возникает приступообразная опоясывающая боль.

Отмечено, что боль чаще появляется или усиливается в вечернее или ночное время, в положении больного на спине. После обильной и особенно жирной пищи, а также после приема алкоголя. Боль сильнее при раке тела железы, особенно при прорастании или сдавлении опухолью солнечного сплетения. При этом она становится чрезвычайно сильной, нестерпимой, может приобретать опоясывающий характер. Больные принимают вынужденное положение, наклоняют вперед позвоночник. Опираясь на спинку стула или перегибаясь через прижатую к животу подушку. Эта поза в виде «крючка» довольно характерна для больных запущенным раком поджелудочной железы.

- **Желтуха** – наиболее яркий симптом рака головки поджелудочной железы. Встречается у 70–80% больных. Обусловлена прорастанием опухолью желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Изредка возникает при раке тела и хвоста, в таких случаях вызвана сдавлением общего желчного протока метастазами в лимфатические узлы. Первым симптомом заболевания желтуха бывает редко, чаще ей предшествуют болевые ощущения или потеря массы тела. Желтуха носит механический характер. Развивается постепенно. Интенсивность ее неуклонно нарастает. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала. Каловые массы обесцвечиваются. Моча приобретает коричневую окраску, по цвету напоминающую пиво. Иногда изменения мочи и кала возникают до появления желтухи.

- **Кожный зуд** обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. При желтухе на почве рака поджелудочной железы зуд встречается у большинства заболевших. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов еще в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже. Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Она обусловлена интоксикацией за счет развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Похудание наблюдается у большинства больных, иногда бывает первым симптомом заболевания, предшествуя появлению боли и желтухи. Снижение аппетита встречается более чем у половины больных. Нередко возникает отвращение к жирной или мясной пище. Похудание и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда — тошнотой и рвотой. Иногда наблюдается чувство тяжести после еды, изжога, часто нарушается функция кишечника, появляется метеоризм, запоры, изредка — поносы. Стул обильный, серо-глинистого цвета с неприятным зловонным запахом, содержит большого количества жира.

- Физикальное обследование

Симптомы рака поджелудочной железы являются следствием трех клинических феноменов, обусловленных растущей опухолью: обтурации, компрессии и интоксикации.

- **Феномен компрессии** проявляется болевыми ощущениями в результате прорастания или сдавления опухолью поджелудочной железы нервных стволов.

- **Феномен обтурации** возникает, если растущая опухоль обтурирует общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку, панкреатический проток,

сдавливает селезеночную вену. Обтурация общего желчного протока ведет к появлению желчной гипертензии, с которой связано возникновение механической желтухи, кожного зуда, увеличение печени и желчного пузыря, появления обесцвеченного кала и темной окраски мочи. Желчная гипертензия является тяжелым патологическим состоянием, определяющим дальнейшую судьбу больного. Она приводит к нарушениям функции печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, обмена веществ, вызывает брадикардию, головную боль, апатию, повышенную раздражительность. Исходом длительной и интенсивной желтухи является печеночная и печеночно-почечная недостаточность, холемические кровотечения. Проращение опухолью двенадцатиперстной кишки приводит к непроходимости, напоминающей по клинике стеноз привратника.

- **Феномен интоксикации** проявляется похуданием, снижением аппетита и общей слабостью. Эти симптомы часто наблюдаются при раке поджелудочной железы, поскольку обусловлены не только влиянием самой опухоли, но и нарушением кишечного пищеварения.

Лабораторные исследования:

Основные:

- Цитологическое исследование биоптата опухоли поджелудочной железы или метастаза печени (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);

- Гистологическое исследование биоптата опухоли поджелудочной железы или метастаза печени (выраженный клеточный полиморфизм, увеличение размеров клеток, выраженная гипохромия, ядра крупные содержат одно или несколько ядрышек, имеются железистые структуры из раковых клеток в виде розеток, много клеток в состоянии митоза).

Дополнительные:

- Иммуногистохимическое исследование биоптата и операционного материала для детального определения подтипа опухоли;

- Молекулярно-генетическое исследование: в связи с частотой выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 более 5 %, а также существенным влиянием данных мутаций на выбор схемы ХТ, их определение целесообразно у всех пациентов.

- Биохимический анализ крови для опухоли, локализуемой в области головки поджелудочной железы, характерно развитие механической

(«подпеченочной») желтухи - лабораторные исследования обнаруживают гипербилирубинемию.

Неспецифические лабораторные исследования или в случаях решения вопроса о назначении химиотерапии рекомендуется:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый, СОЭ;
- Биохимический исследования крови: общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, железо, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий, щелочная фосфатаза (ЩФ), электролиты плазмы (калий, натрий, хлор), СРБ;
- Общий (клинический) анализ мочи;
- Коагулология: фибриноген, протромбин, МНО, протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ);
- Анализ крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9) с целью оценки текущей клинической ситуации и при их повышении для дальнейшего мониторинга заболевания. Определение базового уровня должно проводиться на фоне билиарной декомпрессии, нормальном уровне билирубина купирования воспаления;
- Анализ крови на хромогранин А для дифдиагноза с нейроэндокринными опухолями.

Инструментальные исследования:

Основные:

- УЗИ органов брюшной полости – первичная диагностика образований поджелудочной железы.
- Мультисрезная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием позволяет диагностировать рак поджелудочной железы и оценить инвазию сосудов и определить метастазы (лимфатические узлы, печень, брюшная полость).
- Фиброгастродуоденоскопия (с целью оценки распространенности опухолевого процесса)

Дополнительные:

- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – имеет значение в диагностике обструкции панкреатического и желчных протоков.

- Магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией позволяет получить информацию о состоянии панкреатического протока и желчных протоков.

- ПЭТ-КТ – один из наиболее чувствительных и информативных методов для оценки степени распространенности опухолевого процесса малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки, головного мозга, мягких тканей, костей, выявления «маленьких» опухолей, рецидивов, метастазов.

NB! При любой последовательности применения инструментальных методов исследований необходимо установить опухолевую природу изменений в поджелудочной железе и распространённость опухоли.

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Анализ крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9;
12. Анализ крови на хромогранин А для дифдиагноза с нейроэндокринными опухолями;
13. Фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией;
14. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
15. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечников л/узлов);

- 16.Мультисрезная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием;
- 17.Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
- 18.Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
- 19.ЭКГ;
- 20.ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
8. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
9. ProBNP;
- 10.Прокальцитонин;
- 11.Антитромбин III, Д-димер;
- 12.Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
- 13.ИФТ периферической крови;
- 14.Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG;
- 15.Стандартное –цитогенетическое исследование;
- 16.Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР;
- 17.Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
- 18.Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;
- 19.Магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией;
- 20.ПЭТ/КТ всего тела**;
- 21.Рентгенография придаточных пазух носа;

22. Ортопантомограмма;
 23. Компьютерная томография грудного сегмента;
 24. КТ головы, шеи, грудной клетки с контрастированием;
 25. Бронхоскопия;
 26. Колоноскопия;
 27. УЗИ сосудов (вен и/или артерий);
 28. Спирография;
 29. МРТ-головного мозга;
 30. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМГ, мочевого пузыря;
 31. Холтеровское – мониторирование ЭКГ;
- * В случае если не было проведено ранее;
- ** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

Показания для консультации узких специалистов:

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация гинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу РПЖЖ для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны

паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).

- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).

- Диагностический алгоритм [36]:

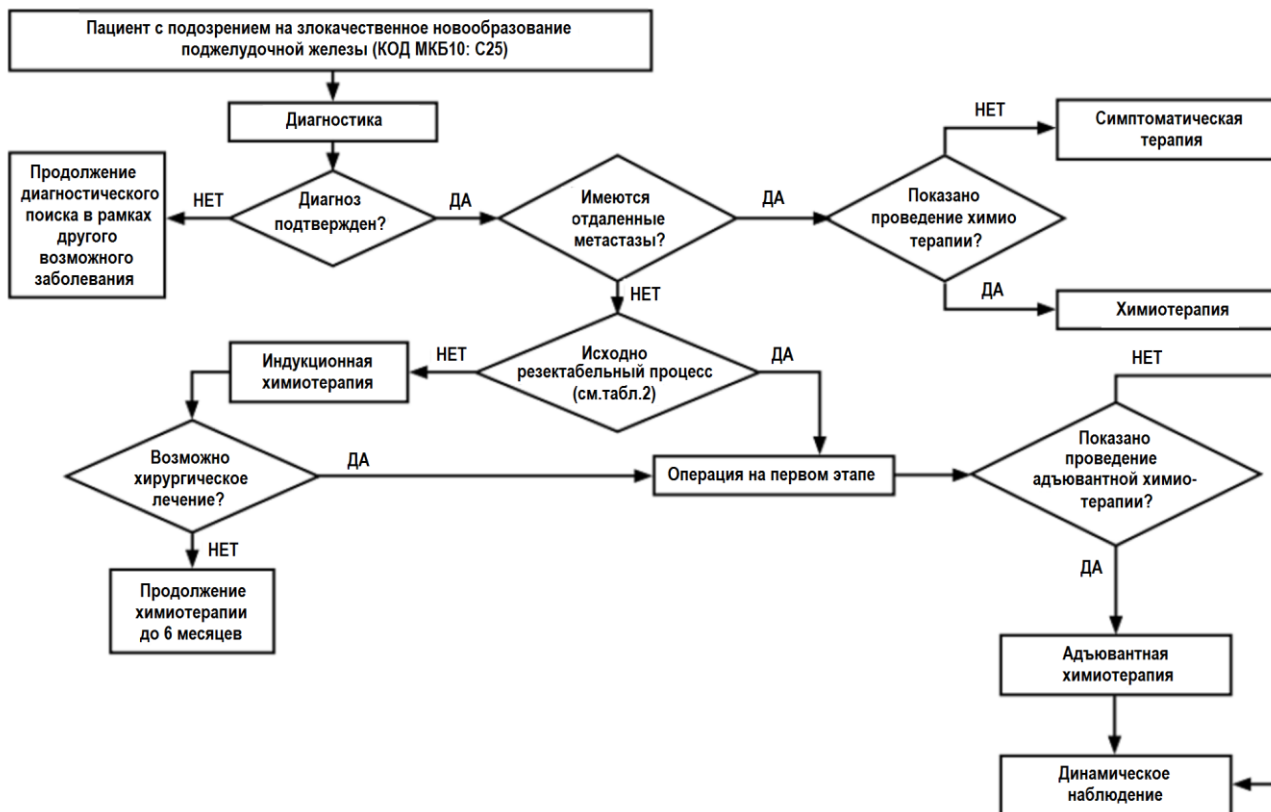


Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке поджелудочной железы

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 1. Дифференциальный диагноз рака поджелудочной железы [36]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Признаки	Обследование и критерии диагноза
Рак ПЖ	Абдоминальный болевой синдром	Изменение интенсивности болевого синдрома (в т.ч. усиление боли, связанное с приемом пищи), потеря веса или желтуха	<ul style="list-style-type: none"> • КТ или ЭРХПГ: образование ПЖ или стриктура протока. • Биопсия. • Онкомаркеры крови (СА19-9, СЕА).
Острый панкреатит	Абдоминальный болевой синдром	Отличительные признаки острого тяжелого панкреатита: стойкая органная недостаточность (респираторная, почечная; гипотония или нарушения психики)	<ul style="list-style-type: none"> • Трехкратное повышение амилазы и/или липазы сыворотки. • Абдоминальная КТ: интерстициальный или некротизирующий ХП.
Язвенная болезнь (ЯБ)	Абдоминальный болевой синдром	Абдоминальный дискомфорт, тошнота, отрыжка, вздутие, ЖДА, возможны мелена и гематомезис	<ul style="list-style-type: none"> • ЭГДС: обнаружение язвенного дефекта.

Мезентериальная ишемия	Абдоминальный болевой синдром	Периумбиликальная, постпрандиальная абдоминальная боль, потеря веса без напряжения брюшной стенки. Острая ишемия – начало с интенсивного болевого синдрома	<ul style="list-style-type: none"> • КТ ангиография /МРТ ангиография, доплерография (ангиографическая картина сужения мезентериальных артерий и их ветвей). • Возможно реактивное повышение амилаза/липазы, что затрудняет диагностику
Инфаркт миокарда	Абдоминальный болевой синдром	Инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка может проявляться эпигастральной болью, диспепсическими явлениями, холодным потом, одышкой	<ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ, кардиальные ферменты (тропонин).
Кишечная непроходимость	Абдоминальный болевой синдром	Интенсивный болевой синдром сопровождается тошнотой и рвотой, сменяется периодами мнимого благополучия	<ul style="list-style-type: none"> • Лучевые методы исследования (например, обнаружение чаш Клойбера при обзорной рентгенографии органов брюшной полости).
Радикулопатия	Абдоминальный болевой синдром	Позиционные боли (по локализации иннервируемого дерматома)	<ul style="list-style-type: none"> • Электромиография и МРТ позвоночника.

Постгерпетическая невралгия	Абдоминальный болевой синдром	Жгучая боль с нарушением чувствительности Визуально: кожная эритема и везикулы в пределах дерматома	<ul style="list-style-type: none"> • Клиническая диагностика (наличие везикулезных элементов по ходу нервов).
Нефролитиаз	Абдоминальный болевой синдром	Односторонняя боль, иррадиирующая в спину или живот Диспепсические явления сочетаются с нарушением мочеиспускания и гематурией	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ, КТ (обнаружение конкрементов в лоханках почек и мочеточниках). • Патологический мочевой осадок.
ЖКБ	Кишечная диспепсия, возможная абдоминальная боль, желтуха	Боль, тошнота, рвота, анорексия, связанные с приемом жирной пищи. Длительность болей короче, чем при ХП (1-2 часа)	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ: холелитиаз (холецистолитиаз, холедохолитиаз, дилатация общего желчного протока). • Повышение активности печеночных ферментов.

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне: нет

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.

1) Показания для плановой госпитализации:

- подозрение или верифицированный рак поджелудочной железы, II клиническая группа.

2) Показания для экстренной госпитализации:

- наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме (механическая желтуха, кровотечение, распад опухоли);
- наличие осложнений лечения (хирургического вмешательства, лекарственной терапии и т.д.) онкологического заболевания.

6. Тактика лечения на стационарном уровне.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

2) Цели лечения:

- полное или частичное удаление органа со злокачественным новообразованием;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса

Выбор методов лечения рака поджелудочной железы зависит от многих факторов, в том числе размеров самой опухоли, вовлечения в процесс других органов, тканей, лимфатических узлов.

Важным моментом является наличие у пациента сопутствующих заболеваний (тяжелые болезни сердца, легких, почек).

Специалисты учитывают все эти факторы. Для пациента разрабатывают индивидуальный план, который может состоять из хирургического лечения и/или химиотерапии.

3) Немедикаментозное лечение:

- **Режим:** при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

- **Диета:** после хирургического лечения – стол №1, затем переход на стол №15.

Лучевая терапия.

Целевая функция лучевой терапии при раке поджелудочной железы:

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия.

В самостоятельном, пред-или послеоперационном режиме.

Виды лучевой терапии:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия).
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методы лучевой терапии (Режимы фракционирования дозы во времени):

а) Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20,0-70,0 Гр.

б) Режим гипофракционирования РОД >2,5 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД > 15,0 Гр.

в) Режим гиперфракционирования (мультифракционирования): РОД 1,0-1,25 Гр 2 раза в день через 4-6 и 20-18 часов, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20-70 Гр.

г) Стереотаксическая радиохирургия – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами;

д) Стереотаксическая радиотерапия (SRT) - крупнофракционное облучение от 2-х до 5 фракций РОД > 7,0 Гр ежедневно до СОД >14 Гр.

Способы лучевой терапии.

– Дистанционная ЛТ:

- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);

- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT).
- Интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- Брахитерапия.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.
- Лучевая терапия проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме РОД 1,8-2,0-2,5Гр 5 фракций в неделю СОД 40-60Гр непрерывном или расщепленным курсом.
- Лучевая терапия назначается в послеоперационном режиме, в плане предоперационного или самостоятельного воздействия в сочетании с химиотерапией.
- Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

4) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Химиотерапия.

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а также для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- гистологически верифицированные ЗНО поджелудочной железы;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;

- отказ пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Общепризнанным стандартом химиотерапевтического лечения больных раком поджелудочной железы в настоящее время является монотерапия гемцитабином. Попытки усиления данной схемы другими препаратами (фторурацил, производными платины, таксаны) к настоящему времени успехом не увенчались.

Наиболее распространенные схемы химиотерапии.

Адьювантная терапия:

1. Фторурацил 425 мг/м², в/в, в 1-5-й день Курсы повторяют каждые 3-4 недели. 6 циклов.

2. Гемцитабин 1000 мг/м², в/в (10мг/м²/мин) в 1, 8, 15 дни. Курсы повторяют каждые 28 дней. 6 циклов.

Неoadьювантная терапия - применяется при потенциально операбельном процессе с целью увеличения доли резектабельности и улучшения общей выживаемости.

Распространенный рак поджелудочной железы.

Монохимиотерапия:

1. Гемцитабин 1000 мг/м², в/в, в течение 100 мин; 10мг/м²/мин; 1, 8, 15 дни каждые 28 дней.

Или гемцитабин 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 7 недель, с последующим недельным перерывом, следующий курс гемцитабин - 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 3 недель с последующим недельным перерывом.

Повторять 3-х недельный курс каждые 28 дней.

2. Капецитабин 1250мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.

Доза может быть снижена до 850-1000мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни для уменьшения риска токсичности без уменьшения клинической эффективности.

Повторять каждый 21-й день.

3. Фторурацил 500 мг/м², в/в, с 1-го по 5-й день, каждые 28 дней.

4. Эрлотиниб 100мг, внутрь, ежедневно до прогрессирования.

Комбинированная химиотерапия:

1. Фторурацил 425 мг/м², в/в, с 1-го по 5-й день и далее;

Кальция фолинат 20мг/м², в/в, с 1-го по 5-й день.

Повторять каждые 4 недели.

2. Гемцитабин 1000мг/м²; 1, 8, 15, 22 дни;

Кальция фолинат 200мг/м², в/в; 1, 8, 15, 22 дни.

Фторурацил 750мг/м², в/в; 1, 8, 15, 22 дни. Повторять каждые 6 нед.

3. GEM-CAP:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

Капецитабин 880 мг/м², внутрь, 2 раза в день, с 1-го по 21-й дни.

Повторять каждые 28 дней.

4. GTX:

Гемцитабин 750мг/м², в/в, в течение 75 мин, на 4-й и 11-й дни;

Доцетаксел 30мг/м², в/в, на 4-й и 11-й дни;

Капецитабин 1000-1500мг/м², внутрь, 2 раза в день, с 1-го по 14-й день.

Повторять каждые 3 недели.

5. GEMOX:

Гемцитабин 1500мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни;

Оксалиплатин 85мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни. Каждые 4 недели.

или

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, в течение 100мин, 10мг/м²/мин, 1-й день;

Оксалиплатин 100мг/м², в течение 2 часов, 2-й день.

Повторять цикл каждые 2 недели.

6. GP:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни;

Цисплатин 25мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни

Каждые 21 день.

7. GF:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

Фторурацил 400мг/м², в/в, струйно, затем - 600мг/м², 22-часовая инфузия, 1-й и 2-й дни.

Каждые 28 дней.

8. DG:

Доцетаксел 35мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

гемцитабин 1000мг/м²; 1, 8, 15 дни.

Каждые 28 дней.

9. FOLFOXIRI:

иринотекан 165мг/м², в/в, в 1-й день; оксалиплатин 85мг/м², в 1-й день;

кальция/натрия фолинат 200-400 мг/м², в/в 2-часовая инфузия в 1-й день;

фторурацил 3200мг/м², в/в 48-часовая инфузия.

Повторение курса каждые 2 недели.

10. Гемцитабин + Эрлотиниб:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 7 недель, с последующим недельным перерывом, следующие курсы 1000мг/м², еженедельно, в течение 3 недель, с последующим недельным перерывом Эрлотиниб 100мг, внутрь, ежедневно до прогрессирования. Повторять 3-х недельный курс каждые 28 дней.

11. mFOLFIRINOX: иринотекан 165-180мг/м², в/в, в 1-й день; оксалиплатин 60-85мг/м², в 1-й день;

кальция/натрия фолинат 400 мг/м² в/в 120мин; фторурацил 320-400мг/м² в/в болюсно; фторурацил 2000-2400мг/м², в/в 46-часовая инфузия. Повторение курса каждые 2 недели.

12. Олапариб 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки качестве монотерапии для поддерживающего лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с наличием герминальных мутаций BRCA1/2 без прогрессирования заболевания в течении минимум 16 недель лечения платиносодержащей химиотерапии первой линии, продолжительностью до прогрессирования заболевания или развития недопустимой токсичности.

Химиолучевая терапия:

фторурацил + лучевая терапия (GITSG режим):

- фторурацил 500мг/м²/день, в/в, с 1-го по 3-й дни и с 29-го по 31-й дни, далее – еженедельно, начиная с 71 дня.
- Лучевая терапия общая доза 40Гр.
- Химиотерапии и лучевая терапия проводится конкурентно.

Химиотерапия «НЭ» назначается при невозможности хирургического лечения, после циторедуктивных операций.

Функционирующие НЭО G1-G3:

Ланреотид - рекомендуемая начальная доза составляет 90 мг каждые 28 дней в течение 2 месяцев. В дальнейшем дозу следует подбирать в зависимости от достигнутого уменьшения симптоматики. В случае недостаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть увеличена до 120 мг каждые 28 дней (4 недели). В случае достаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть снижена до 60 мг каждые 28 дней (4 недели).

Октреотид 0,1 мг п/к 3 раза в сутки в течение короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости затем Октреотид 20 мг внутримышечно 1раз/28 дней. Если в течение 3 месяцев обеспечивается адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – Октреотид 10 мг внутримышечно 1раз/28 дней.

Если в течение 3 месяцев обеспечивается только частичный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – Октреотид 30 мг внутримышечно каждые 4 недели.

Прогрессирование:

- эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования.
- эверолимус 10мг внутрь ежедневно в комбинации с Октреотид 1раз/28 дней до прогрессирования.

Нефункционирующие НЭО

Ki67>10%, G2/G3: темозоломид;

Ланреотид показан при гастроэнтеропанкреатических, нейроэндокринных опухолях (-НЭО) грэйд 1 и 2 (индекс пролиферации Ki67 до 10%), имеющие происхождение из средней кишки, поджелудочной железы или неуточненного первичного очага (за исключением опухолей, имеющих происхождение из задней кишки) у взрослых пациентов с нерезектабельными местнораспространенными или метастатическими опухолями:

рекомендуемая доза Лантреотида составляет 120 мг каждые 28 дней. Лечение должно продолжаться столь долго, сколько необходимо для контроля опухоли Ki67 5-20%, G2:

доксорубицин+фторурацил;

Ki67 2-20%, G1/G2:

1) эверолимус;

2) сунитиниб

Ki67>20%, G3:

1) карбоплатин/цисплатин+этопозид*

Схемы лекарственной терапии:

1) Цисплатин - 80 мг/м² в/в капельно в 1-й день. Этопозид* - 120мг/м² в/в капельно в 1-3-й день. Повторение цикла каждые 4 недели;

2) Карбоплатин – AUC 4-5. Этопозид*100мг/м² в/в 1-3-й день. Повторение цикла каждые 4 недели;

3) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь 7 дней, перерыв 7 дней; бевацизумаб –5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели.

Продолжительность курса 22 недели;

4) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь в 1 - 5-й день; капецитабин – 2 г/ м² /сут внутрь в 1 – 14-й день Бевацизумаб – 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели Повторение цикла каждые 28 дней;

5) XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки (разделить в 2 приема, утром и вечером) в 1-14й дни;

6) α -ИФН 3-5 млн. ЕД п/к 3 раза в неделю. Доза подбирается индивидуально попереносимости;

7) Эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования.

Таблица 2

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Лекарственная группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	АУС 5-6 1-й день, в/в	
Антагонисты пиримидина – фторпиримидины	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14 дни, таблетки, внутрь	А
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й день, в/в	А
Специфический ингибитор топоизомеразы I	иринотекан	165 мг/м ² в 1-й день, в/в	А
Ингибиторы топоизомеразы II	этопозид*	100 мг/м ² 1-5 дни, в/в	А
Комплексные соединения платины	оксалиплатин	130 мг/м ² в 1-й день, в/в	А
Алкилирующее соединение	дакарбазин	200 мг/м ² в/в в 1-3-й день	А
Антиметаболит	фторурацил	400 мг/м ² , в/в струйно, затем - 600мг/м ² 22- часовая инфузия	А
Ингибитор	эрлотиниб	100 мг внутрь,	А

протеинкиназы			
Синтетический аналог соматостатина	ланреотид	120 мг каждые 28 дней	В
Аналог соматостатина	октреотид	0,1 мг п/к	А
Ингибитор серин треониновой киназы mTOR	эверолимус	10 мг внутрь	А
Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназ	сунитиниб	37,5 мг не прерывно до прогрессирования; 40 мг 4 недели с перерывом 2 недели непрерывно до прогрессирования . При неудовлетворительной переносимости 40 мг 2 недели с перерывом 2 недели непрерывно до прогрессирования внутрь.	А
Антидот антагонистов фолиевой кислоты	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	А
	натрия фолинат	400 мг/м ² в/в	С
Алкилирующий агент	темозоломид	150 мг/ м ² /сут внутри	В
Скачать (ссылки)	https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%B%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B9-%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2023/17787		

Таблица 3

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):

Фармакотерап	МНН	Способ	Уровень
--------------	-----	--------	---------

евгическая группа	лекарственных средств	применения	доказательности
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели	A
Ингибитор человеческого фермента поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP)	олапариб	300 мг, 2 раза в сутки, длительно	A
Скачать (ссылки)	https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%B%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B9-%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2023/17787		

NB! *Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.*

Консервативное лечение по стадиям.

- У пациентов с погранично резектабельным раком поджелудочной железы (T3-4N0-1M0) **рекомендуется** проведение предоперационной химиотерапии с последующей оценкой результатов; при отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции [45].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *основным методом индукционной терапии является химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака.*

- У пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы (T3-4N0-1M0) **рекомендуется** проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности [45, 69, 97, 119].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *основным методом индукционной терапии является химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака.*

- После удаления образования карциномы поджелудочной железы I–III стадий (T1-3N0-1M0) всем пациентам с раком поджелудочной железы при отсутствии

противопоказаний **рекомендуется** адъювантная химиотерапия для достижения ремиссии [67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: лечение должно быть начато в течение 3 месяцев после операции (оптимально в течение 6 недель). Если послеоперационные осложнения не позволяют начать химиотерапию в течение 3 месяцев[80], проведение адъювантной химиотерапии в более поздний период нецелесообразно, показано динамическое наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Длительность адъювантной химиотерапии составляет 6 месяцев[80]. Наиболее предпочтительным режимом адъювантной химиотерапии является режим *mFOLFIRINOX*, при противопоказаниях к его применению – комбинация *GEMCAP*, а при невозможности ее применения – монотерапия #гемцитабином** или аналогами пиримидина (таблица 4)[67; 72; 80; 101].

Таблица 4. Режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объем химиотерапии	<i>mFOLFIRINOX</i> [89]: #оксалиплатин** 85 мг/м ² в/в 120 мин., #ириротекан** 150 мг/м ² в/в 90 мин., # кальция фолинат ** 400 мг/м ² в/в 120 мин., #фторурацил** 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед., всего 12 циклов
	<i>GEMCAP</i> [101]: #гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни + #капецитабин** 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов
Минимальный объем химиотерапии	1) #Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов [74] или 2) #Капецитабин** 2000-2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов [71; 87] или 3) #фторурацил** 425 мг/м ² в/в болюс + #фолинат кальция** 20 мг/м ² в/в болюс с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов [71]

1 mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам с ECOG 0-1, без серьезных осложнений хирургического лечения и сопутствующих заболеваний.

Роль адъювантной лучевой терапии в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях.

• **Рекомендуется** проводить химиотерапию у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы общей длительностью не менее 6 месяцев [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: в случае применения предоперационной химиотерапии длительностью 6 месяцев с последующим хирургическим лечением, после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адъювантной терапии. Если длительность предоперационной химиотерапии была меньше 6 месяцев, рекомендовано применение адъювантной химиотерапии таким образом, чтобы общая продолжительность химиотерапии составила 6 месяцев.

Неудовлетворительная переносимость химиотерапии может быть основанием для преждевременного прекращения терапии.

• У пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы **рекомендуется** применение системной химиотерапии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [52, 57, 88, 110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: рекомендуемые режимы химиотерапии I линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 4. При применении любого режима химиотерапии рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов. Первый курс химиотерапии следует начать не позднее 30 дней от момента выявления метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний).

Таблица 5. Химиотерапия I линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии отбора пациентов
FOLFIRINOX [60] (#оксалиплатин** 85 мг/м ² в/в 120 мин, #иринотекан** 180 мг/м ² в/в 90 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м ² в/в 120 мин, #фторурацил** 400 мг/м ² в/в болюс, #фторурацил** 2400 мг/м ² в/в	<ul style="list-style-type: none">• Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2);• Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы;• Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;

<p>инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии #фторурацила** с помощью инфузомата /инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
<p>Паклитаксел+альбумин 125 мг/м² в/в капельно 30 минут + #гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла [110]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
<p>#Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно 1, 8 дни + #цисплатин** 50-75 мг/м² в/в капельно 1 день 21-дневного курса [64] или #Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно + #Оксалиплатин** 100 мг/м² в/в капельно 120 минут каждые 2 недели[68].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
<p>Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в капельно 30 минут 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28-дневного курса [57]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

• При прогрессировании после адъювантной химиотерапии и/или химиотерапии первой линии всем пациентам с раком поджелудочной железы в удовлетворительном состоянии **рекомендуется** проведение химиотерапии второй линии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [70, 102].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: *Химиотерапия II линии может быть рекомендована пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (ECOG 2) (Приложение 1 и 2), связанном с распространением опухолевого процесса, если эффект химиотерапии позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае, если прогрессирование развилось более чем через 6 месяцев после прекращения предыдущей химиотерапии, целесообразно возобновление той же химиотерапии. В противном случае рекомендуется начать химиотерапию другими препаратами. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 5 [54; 62; 73; 85; 117].*

Таблица 6. Химиотерапия II линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии отбора пациентов
#Паклитаксел+альбумин 100-125 мг/м ² в/в капельно 30 минут + #Гемцитабин** 750-1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла [99]	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин** и паклитаксел+альбумин; • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
#Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 1, 8 дни + #цисплатин** 25-50 мг/м ² в/в капельно 1 день 21-	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин** и производное платины; • Статус ECOG 0-2 (приложение 1 и 2);

<p>дневного курса [60,108] или #Гемцитабин** 1000 мг/м2 в/в капельно + #Оксалиплатин** 85-100 мг/м2 в/в капельно каждые 2 недели [90, 95]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
<p>Гемцитабин** 750-1000 мг/м2 в/в капельно 30 минут 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28-дневного курса [109, 118]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин**; • ECOG 1-2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы.
<p>mFOLFIRINOX [59; 105] (#оксалиплатин** 60-85 мг/м2 в/в 120 мин, #ириротекан** 120-180 мг/м2 в/в 90 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м2 в/в 120 мин, #фторурацил** 2000-2400 мг/м2 в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин**; • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
<p>FOLFOX[86] (#оксалиплатин** 85 мг/м2 в/в 120 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м2 в/в 120 мин,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин**; • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы;

<p>#фторурацил** 400 мг/м2 в/в болюс, #фторурацил** 2400 мг/м2 в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней); XELOX [53] (#оксалиплатин** 130 мг/м2 в/в 120 мин в день 1, #капецитабин** 2000 мг/м2 в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла); FOLFIRI.3 [96, 112, с. 3] (#иринотекан** 70-90 мг/м2 в/в 60 мин в день 1, #кальция фолинат** 400 мг/м2 в/в 120 мин в день 1, #фторурацил** 2000 мг/м2 в/в инфузия в течение 46 часов, #иринотекан** 70-90 мг/м2 в/в 60 мин в день 3 после окончания инфузии #фторурацила**, интервал между циклами 14 дней); CAPIRI [58] (#иринотекан** 200 мг/м2 в/в 90 мин в день 1, #капецитабин** 1600-2000 мг/м2 внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла). OFF [75] (#оксалиплатин** 85 мг/м2 в/в 120 мин. в 8, 22 дни, #кальция фолинат** 200 мг/м2 в/в 30 мин. В 1,8,15,22 дни, #фторурацил** 2000 мг/м2 в/в инфузия в течение 24 часов в 1,8,15,22 дни 43-дневного цикла</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний.
<p>Пембролизумаб** 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 недели [113, 115]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался #гемцитабин**; • Состояние по шкале ECOG 0-2 (приложение 1 и 2); • Высокий уровень микросателитной нестабильности в опухоли (MSI-H) или

	дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR).
#Капецитабин** 2000-2500 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла[75]; #фторурацил** 375-425 мг/м ² в/в болюс + #кальция фолинат** 20 мг/м ² в/в болюс 1-5 дни 28-дневного цикла [56, 100].	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался #гемцитабин**; • Статус ECOG 2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы.

В случае кахексии целесообразно назначение #мегестрола [55, 77] в дозе 320-480 мг внутрь 1 раз в сутки с продолжительностью, определяемой индивидуально. Данных, поддерживающих применение химиотерапии III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

Симптоматическая терапия

- Выполнение билиодигестивной операции пациентам с механической желтухой **рекомендуется** в качестве первого этапа для подготовки к радикальной операции при наличии осложнений холестаза, например, при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности срочного (5-7 дней) выполнения хирургического лечения [46; 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если планируется начало лечения с консервативного этапа. Гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдают радикальное хирургическое лечение. Рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом. Открытые билиодигестивные вмешательства показаны только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения, следует применить такие виды обходных анастомозов, которые могли бы быть использованы в ходе реконструкции при выполнении радикальной операции на втором этапе (например, формирование гепатикоэнтероанастомоза; использование «длинной» петли кишки; проведение петли тощей кишки впередибодочно и т.д.)

- Пациентам с механической желтухой **рекомендуется** выполнение билиодигестивных вмешательств, если планируется только консервативная терапия, для желчеотведения [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом. Выполнение открытых билиодигестивных вмешательств показано только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения.*

- Пациентам с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, **рекомендуется** неотложное разрешение данного осложнения в виде стентирования или формирования обходных анастомозов, если планируется начало лечения с консервативного этапа [65, 98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с выраженным болевым синдромом и невозможности выполнения радикальной операции рекомендуется назначение адекватных обезболивающих препаратов, выполнение блокады чревного сплетения или паллиативной лучевой терапии с целью уменьшения выраженности болей [44; 61; 83; 93; 111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *блокада чревного сплетения выполняется чрескожно или эндоскопически. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия: как стереотаксический курс (РОД 5 - 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 25 – 30 Гр, в зависимости от объема облучения окружающих критических органов, с учетом их толерантности), так и конформная лучевая терапия (РОД 3 - 4 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 – 28 Гр соответственно). Процедура верификации рассчитанного лечебного плана пациента должна предшествовать началу курса облучения при использовании методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) или ротационном облучении (RapidArc). Пациент также должен получать те анальгетические препараты, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.*

- При лечении асцита у пациентов **рекомендуется** выполнение лапароцентеза и применение диуретиков с целью контроля симптомов данного осложнения [104; 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Диетотерапия

Не применяется.

5) Хирургическое вмешательство.

Радикальным методом лечения опухолей поджелудочной железы является операция, объем которой зависит от локализации и распространенности процесса.

Показанием к хирургическому лечению рака поджелудочной железы является установление диагноза операбельного рака поджелудочной железы при отсутствии противопоказаний к операции.

Хирургическое лечение. Основными видами хирургических операций являются:

1. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (субтотальная панкреатикодуоденэктомия, операция Whipple);
2. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция (расширенная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия, региональная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия);
3. Дистальная (левосторонняя) резекция поджелудочной железы;
4. Панкреатэктомия (тотальная дуоденопанкреатэктомия);
5. Криодеструкция опухоли тела и хвоста поджелудочной железы.

Консенсусная группа экспертов разработала критерии для определения резектабельности опухоли, чтобы улучшить отбор пациентов для хирургического вмешательства и увеличить вероятность резекции R0. [24,25] Также было описано более строгое определение пограничных резектабельных опухолей поджелудочной железы [26], в котором используются степени контакта опухоли с магистральными сосудами и деформация или сужение для определения вероятности сосудистой инвазии.

Определение резектабельности.

Статус резектабельности	Артерия	Вена
Резектабельный	Нет контакта с артерией [чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА) или общая печеночная артерия (ОПА)]	Отсутствие контакта опухоли с верхней брыжеечной (ВБВ) или воротной веной (ВВ) или контакт $\leq 180^\circ$ без нарушения контура вены

<p>Погранично резектабельный</p>	<p>Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток:</p> <ul style="list-style-type: none"> • контакт солидной опухоли с ОПА без распространения на ЧС или бифуркацию ОПА, обеспечивающие безопасную и полную резекцию и реконструкцию; • контакт солидной опухоли с ВБА $\leq 180^\circ$; • контакт солидной опухоли с атипично расположенными сосудами (например, добавочная правая печеночная артерия, варианты отхождения правой или общей печеночной артерии); при этом наличие и степень контакта с опухолью следует отметить, если он присутствует, так как это может повлиять на план операции; <p>Тело/хвост поджелудочной железы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • контакт солидной опухоли с ЧС $\leq 180^\circ$ 	<p>Контакт солидной опухоли с ВБВ или ВВ $> 180^\circ$, контакт $\leq 180^\circ$ с неровностью контура вены или тромбозом вены, но с подходящими сосудами проксимальнее и дистальнее места вовлечения, позволяющими выполнить безопасную и полную резекцию и реконструкцию вены. Контакт солидной опухоли с нижней поллой веной (НПВ)</p>
<p>Местно распространенный</p>	<p>Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток:</p> <ul style="list-style-type: none"> • контакт солидной опухоли $> 180^\circ$ с ВБА или ЧС <p>Тело/хвост поджелудочной железы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • контакт солидной опухоли $> 180^\circ$ с ВБА или ЧС; • контакт солидной опухоли с ЧС и вовлечение аорты 	<p>Отсутствие перспектив реконструкции ВБВ/ВВ из-за вовлечения опухоли или окклюзии (из-за опухоли или тромба)</p>

После проведения курсов предоперационного лечения решение о хирургическом лечении должно приниматься мультидисциплинарной группой. Хирургическое лечение целесообразно только при отсутствии отдаленных метастазов. При изолированном местном прогрессировании опухоли решение об операции принимается индивидуально в условиях специализированного центра. Пациентам с погранично резектабельными карциномами, которым проводилось неoadъювантное лечение, операция целесообразна только при отсутствии инструментальных признаков прогрессирования. При погранично резектабельных опухолях головки поджелудочной железы сохранение инфильтрации вокруг артериальных сосудов менее 180° не является абсолютным противопоказанием к лапаротомии.

Стандартным доступом при всех операциях на поджелудочной железе является срединная лапаротомия. При опухолях головки поджелудочной железы следует выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию. При опухолях тела или хвоста поджелудочной железы следует выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки. При поражении карциномой всех отделов поджелудочной железы рекомендуется выполнить тотальную панкреатэктомию.

Стандартный объем лимфодиссекции при раке головки поджелудочной железы предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорических и подпилорических лимфоузлов по ходу печеночной артерии и чревного ствола, лимфоузлов вдоль общего желчного протока, пузырного протока и воротной вены, ретропанкреатических лимфоузлов, лимфоузлов по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлов по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлов по верхнему краю головки поджелудочной железы. При раке головки поджелудочной железы рекомендуется иссечение клетчатки и нервных сплетений вдоль правой полуокружности верхней брыжеечной артерии.

При карциномах тела и хвоста поджелудочной железы рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлов ворот селезенки, лимфоузлов вдоль селезеночной артерии, лимфоузлов по нижнему краю поджелудочной железы, вдоль общей печеночной артерии и чревного ствола, расположенных вдоль левой полуокружности верхней брыжеечной артерии, средних ободочных лимфоузлов вдоль одноименной артерии. Стандартная лимфаденэктомия должна включать удаление не менее 12 лимфатических узлов. Расширенная лимфаденэктомия не показала преимуществ в ходе сравнительных исследований, ее применение не рекомендовано на сегодняшний день. Многочисленные исследования, посвященные возможностям выполнения операций по поводу РПЖ лапароскопическим способом, продемонстрировали сопоставимые с эффективностью традиционных вмешательств хирургические и онкологические результаты. В связи с этим они могут рассматриваться в качестве альтернативы стандартным операциям с лапаротомным доступом в центрах, имеющих существенный опыт подобных вмешательств.

Операция Appleby (дистальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола) может применяться только в специализированных клиниках с участием специалистов, имеющих опыт подобных вмешательств, на фоне стабилизации или частичного ответа на предоперационную ХТ или ХЛТ.

При резектабельных опухолях первоначальная операция остаётся стандартом лечения [27]. Стандартная лимфаденэктомия должна включать удаление ≥ 16 узлов и (таблица S5 доступно на сайте Annals of Oncology онлайн [28]). ISGPS не

рекомендует расширению лимфаденэктомии [29]. Доказательств влияния на выживаемость при удалении обширного числа лимфоузлов в рандомизированных исследованиях нет [30].

CA19-9 не может ограничивать применение операции при резектабельном раке поджелудочной железы [31]. Безопасная панкреатодуоденэктомия может быть рекомендована при уровне билирубина 128 мкмоль/л [32]. Анатомическое положение РПЖ относительно к плоскостям хирургического рассечения означает, что, несмотря на использование оптимальных методов резекции, большинство удаленных участков будут иметь раковые клетки, лежащие в 1 мм от края резекции на одном или нескольких поверхностях образцов [33-35].

NB! В послеоперационном материале необходимо исследовать не только линию среза поджелудочной железы, но и области которые соприкасаются с забрюшинным пространством [33-35].

Лечение по стадиям:

- У пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы I–III стадий (T1-3N0-1M0) **рекомендуется** на первом этапе проведение хирургического лечения или проведение предоперационной химиотерапии [47; 48; 79; 81; 103].

Уровень убедительности В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: начало лечения пациентов с предоперационной химиотерапией длительностью 3-6 месяцев при I-III стадиях рака поджелудочной железы является предпочтительным [79]. Режимы предоперационной химиотерапии представлены в таблице 4. Поскольку начало лечения с химиотерапии сопряжено с необходимостью биопсии опухоли для морфологической верификации диагноза и выполнения желчеразгрузочных процедур, которые могут быть сопровождаемы с техническими трудностями, альтернативой является выполнение хирургического вмешательства на первом этапе.

- У пациентов с погранично резектабельным и нерезектабельным раком поджелудочной железы (T3-4N0-1M0) **рекомендуется** проводить предоперационную и индукционную химиотерапию соответственно, а в последующем направлять пациентов в крупные центры, обладающие большим опытом лечения данного заболевания, для повторной оценки резектабельности [49].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

- Если при операции по поводу рака головки поджелудочной железы у пациента процесс признается нерезектабельным, и есть угроза развития кишечной непроходимости и/или механической желтухи в ближайшие сроки, **рекомендуется**

выполнить формирование обходных анастомозов для профилактики механической желтухи и стеноза верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [44; 107].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

• В случае тяжелых сопутствующих заболеваний, исключающей выполнение оперативного вмешательства, пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** проведение паллиативного лекарственного лечения, миниинвазивных процедур (например, чрескожная чреспеченочная холангиостомия ЧЧХС, стентирование общего желчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии [44; 107].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *решение о невозможности хирургического лечения может приниматься только на консилиуме с участием врача-хирурга, врача-терапевта, врача анестезиолога-реаниматолога.*

• У пациентов с локализацией образования в головке поджелудочной железы **рекомендуется** выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию [44; 47].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *стандартный объем лимфодиссекции предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорические и подпилорические лимфатические узлы, лимфоузлы по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлы вдоль общего желчного протока, лимфоузлы вокруг пузырного протока, ретропанкреатические лимфоузлы, лимфоузлы по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлы по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлы по верхнему краю головки поджелудочной железы. При отсутствии опухолевой инвазии магистральных сосудов и достаточном опыте хирурга возможно выполнение операции лапароскопическим доступом.*

• У пациентов с локализацией карциномы в теле или хвосте поджелудочной железы рекомендуется выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки [44; 48].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *при технической возможности и достаточном опыте врачахирурга возможно выполнение операции лапароскопическим доступом. Рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлы ворот селезенки, лимфоузлы вдоль селезеночной артерии, лимфоузлы по нижнему краю поджелудочной железы.*

• У пациентов с поражением карциномой всех отделов поджелудочной железы рекомендуется выполнить тотальную панкреатэктомию для увеличения выживаемости пациентов [44; 50].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

• Пациентам с раком поджелудочной железы при отсутствии медицинских противопоказаний при хирургическом вмешательстве рекомендуется профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами [91].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *выбор противомикробных препаратов лечащий врач должен определять для каждого пациента индивидуально с учетом его особенностей*

б) Дальнейшее ведение:

Наблюдение, сроки и объем обследования.

Наблюдение:

- первый год – 1 раз в 3мес.;
- второй год – 1 раз в 6мес.;
- в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем наблюдения:

- фиброгастроскопия;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, КТ/МРТ;
- рентгенологическое исследование легких;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога (у женщин);
- общий анализ крови;
- онкомаркер СА 19-9;
- ПЭТ-КТ.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, ангиография, сцинтиграфия костей скелета.

б) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны;

- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

Критерии эффективности лечения:

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

Код	Название
C25.0	– Рак головки поджелудочной железы
C25.1	– Рак тела поджелудочной железы
C25.2	– Рак хвоста поджелудочной железы
C25.3	– Рак протока поджелудочной железы
C25.7	– Рак других частей поджелудочной железы
C25.8	– Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C25.9	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы, не уточненное

Скачать (ссылка с МКБ-10): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1142>

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2C10	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы
2C10.0	– Аденокарцинома поджелудочной железы
2C10.1	– Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы
2C10.Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования поджелудочной железы
2C10.Z	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы не уточненное
2E92.8	– Доброкачественное новообразование поджелудочной железы
2D81	– Метастазы злокачественных новообразований в поджелудочной железе

Скачать (ссылка с МКБ-11): <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947>

1. Основная часть

Введение (ссылка на использованный источник:

https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=13):

Рак поджелудочной железы – злокачественное новообразование исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы [1].

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 510 992 случаев рака поджелудочной железы и 467 409 человек умерли от этого вида рака.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: экзокринной части (95% случаев) и эндокринной части (5% случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. Данные рекомендации посвящены только карциномам экзокринной части поджелудочной железы.

У 10 % пациентов раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтц-Еггерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA [38]. У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [36, 40, 43].

Патогенез рака поджелудочной железы делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания [42]. Однако накапливаются сведения, что процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза [37]. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдаленных органах [39].

К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (ПанИн, PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) и муцинозные кистозные опухоли (МКО). В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене KRAS. Далее появляются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2, которые определяют путь предраковых образований от легкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК [41].

Тактика лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) должна определяться на меж-дисциплинарном онкологическом консилиуме с обязательным участием панкреатобилиарного хирурга, лучевого диагноста, специалистов по лекарственной и лучевой терапии.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2022 год РПЖЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 13-место (2,9% у мужчин, 2,0% среди женщин) и заболеваемость РПЖЖ на 100 тыс населения составляет 1,7 случаев. В 2022 году впервые выявлены всего 625 больных РПЖЖ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено всего лишь 4,5% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РПЖЖ, подтвержденным морфологически составляет 72,8%. 0,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 18,2% - во II стадии, 41,1% - в III стадии и 33,9% - на IV стадии. У 6,1% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2023 года с РПЖЖ под диспансерным наблюдением состояли 1201 больные и болезненность составлял 3,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РПЖЖ в республике составляет 19,4% и 1-годичная летальность – 34,5%. В Республике Узбекистан в 2022 году от РПЖЖ умерло 438 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 1,2 и занимает 10-место.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- Хирургическое лечение, химиотерапия и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие рака поджелудочной железы любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага рака поджелудочной железы.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива рака поджелудочной железы;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах рака поджелудочной железы, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

Принципы хирургического лечения

Виды хирургических вмешательств:

Радикальным методом лечения опухолей поджелудочной железы является операция, объем которой зависит от локализации и распространенности процесса.

Показанием к хирургическому лечению рака поджелудочной железы является установление диагноза операбельного рака поджелудочной железы при отсутствии противопоказаний к операции.

Хирургическое лечение. Основными видами хирургических операций являются:

1. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (субтотальная панкреатикодуоденэктомия, операция Whipple);
2. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция (расширенная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия, региональная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия);
3. Дистальная (левосторонняя) резекция поджелудочной железы;
4. Панкреатэктомия (тотальная дуоденопанкреатэктомия);
5. Криодеструкция опухоли тела и хвоста поджелудочной железы.

Показания к хирургическому лечению:

- Резектабельные и операбельные ЗНО поджелудочной железы;

Определение резектабельности.

Статус резектабельности	Артерия	Вена
Резектабельный	Нет контакта с артерией [чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА) или общая печеночная артерия (ОПА)]	Отсутствие контакта опухоли с верхней брыжеечной (ВБВ) или воротной веной (ВВ) или контакт $\leq 180^\circ$ без нарушения контура вены
Погранично резектабельный	Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток: <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли с ОПА без распространения на ЧС или бифуркацию ОПА, обеспечивающие безопасную и полную резекцию и реконструкцию;• контакт солидной опухоли с ВБА $\leq 180^\circ$;• контакт солидной опухоли с атипично расположенными сосудами (например, добавочная правая печеночная артерия, варианты отхождения правой или общей печеночной артерии); при этом наличие и степень контакта с опухолью следует отметить, если он присутствует, так как это может повлиять на план операции; Тело/хвост поджелудочной железы: <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли с ЧС $\leq 180^\circ$	Контакт солидной опухоли с ВБВ или ВВ $> 180^\circ$, контакт $\leq 180^\circ$ с неровностью контура вены или тромбозом вены, но с подходящими сосудами проксимальнее и дистальнее места вовлечения, позволяющими выполнить безопасную и полную резекцию и реконструкцию вены. Контакт солидной опухоли с нижней полой веной (НПВ)
Местно распространенный	Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток: <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли $> 180^\circ$ с ВБА или ЧС Тело/хвост поджелудочной железы: <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли $> 180^\circ$ с ВБА или ЧС;	Отсутствие перспектив реконструкции ВБВ/ВВ из-за вовлечения опухоли или окклюзии (из-за опухоли или тромба)

	<ul style="list-style-type: none"> • контакт солидной опухоли с ЧС и вовлечение аорты 	
--	--	--

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО поджелудочной железы:

- наличие у пациента признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- при отделенных метастазах (в печень, легкие, головной мозг, отделенные лимфатические узлы и т.д.);
- при наличии опухолевых клеток в асцитической жидкости;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;
- аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:

Персонал, работающий в отделениях абдоминальных, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе в операционном блоке, с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по абдоминальной онкохирургии и/или химиотерапии и/или радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Абдоминальная онкохирургия», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик абдоминальной онкохирургии и/или химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Для проведения лучевой терапии, специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Анализ крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9;
12. Анализ крови на хромогранин А для дифдиагноза с нейроэндокринными опухолями;
13. Фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией;
14. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
15. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечных л/узлов);
16. Мультисрезная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием;
17. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
18. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
19. ЭКГ;
20. ЭхоКГ;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Стандартное цитогенетическое исследование;
7. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
8. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
9. ProBNP;
10. Прокальцитонин;
11. Антитромбин III, Д-димер;
12. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
13. ИФТ периферической крови;
14. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG;
15. Стандартное –цитогенетическое исследование;
16. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР;
17. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) *;
18. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;
19. Магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией;
20. ПЭТ/КТ всего тела**;
21. Рентгенография придаточных пазух носа;
22. Ортопантограмма;
23. Компьютерная томография грудного сегмента;
24. КТ головы, шеи, грудной клетки с контрастированием;
25. Бронхоскопия;
26. Колоноскопия;
27. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);

28. Спирография;

29. МРТ-головного мозга;

30. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря;

31. Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

* В случае если не было проведено ранее;

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Правила организации деятельности хирургического (абдоминального онкохирургического) отдела онкологического учреждения

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", "абдоминальная онкохирургия", "химиотерапия", "радиология".

Коечная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;

- эндоскопического отделения, организованного в соответствии правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клинико-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;
- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;
- кабинет врачей;
- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- сестринскую.

Правила организации деятельности операционного блока

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- моечную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее

- компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
 - комнату для переодевания одежды;
 - комнату временного пребывания пациента после операции;
 - стерилизационную;
 - протокольную (при наличии более 4-х операционных);
 - кабинет старшей медицинской сестры;
 - помещение для хранения послеоперационных отходов;
 - помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

А) Квалифицированный персонал.

Таблица 7. Рекомендуемые штатный нормативы отделения абдоминальной онкологии

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Заведующий отделением - врач-онколог	1
2.	Врач-онколог	1 на 10 коек
3.	Медицинская сестра палатная	4,75 на 15 коек для обеспечения круглосуточной работы
4.	Медицинская сестра процедурной	1 на кабинет
5.	Медицинская сестра перевязочной	1 на 25 коек
6.	Старшая медицинская сестра	1
7	Младшая медицинская сестра по уходу за пациентами	1 на 15 коек
8	Санитар	4,75 на 15 коек для обеспечения; круглосуточной работы; 1 (для работы в процедурной и перевязочной); 1 на 30 коек; 2 на 30 коек
9	Сестра-хозяйка	1

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;

- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита абдоминальным онкологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается абдоминальным онкохирургом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному(ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

Критерии эффективности лечения:

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

Код	Название
C25.0	– Рак головки поджелудочной железы
C25.1	– Рак тела поджелудочной железы
C25.2	– Рак хвоста поджелудочной железы
C25.3	– Рак протока поджелудочной железы
C25.7	– Рак других частей поджелудочной железы
C25.8	– Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C25.9	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы, неуточненное

Скачать (ссылка с МКБ-10): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1142>

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2C10	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы
2C10.0	– Аденокарцинома поджелудочной железы
2C10.1	– Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы
2C10.Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования поджелудочной железы
2C10.Z	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы неуточненное
2E92.8	– Доброкачественное новообразование поджелудочной железы
2D81	– Метастазы злокачественных новообразований в поджелудочной железе

Скачать (ссылка с МКБ-11): <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947>

1. Основная часть

- Введение

Рак поджелудочной железы – злокачественное новообразование исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы [1].

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 510 992 случаев рака поджелудочной железы и 467 409 человек умерли от этого вида рака.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: экзокринной части (95% случаев) и эндокринной части (5% случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. Данные рекомендации посвящены только карциномам экзокринной части поджелудочной железы.

У 10 % пациентов раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтц-Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA [38]. У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [36, 40, 43].

Патогенез рака поджелудочной железы делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания [42]. Однако накапливаются сведения, что процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза [37]. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдаленных органах [39].

К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (ПанИн, PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) и муцинозные кистозные опухоли (МКО). В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене KRAS. Далее появляются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2, которые определяют путь предраковых образований от легкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК [41].

Тактика лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) должна определяться на меж-дисциплинарном онкологическом консилиуме с обязательным участием панкреатобилиарного хирурга, лучевого диагноста, специалистов по лекарственной и лучевой терапии.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2022 год РПЖЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 13-место (2,9% у мужчин, 2,0% среди женщин) и заболеваемость РПЖЖ на 100 тыс население составляет 1,7 случаев. В 2022 году впервые выявлены всего 625

больных РПЖЖ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено всего лишь 4,5% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РПЖЖ, подтвержденным морфологически составляет 72,8%. 0,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 18,2% - во II стадии, 41,1% - в III стадии и 33,9% - на IV стадии. У 6,1% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2023 года с РПЖЖ под диспансерным наблюдением состояли 1201 больные и болезненность составлял 3,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РПЖЖ в республике составляет 19,4% и 1-годовая летальность – 34,5%. В Республике Узбекистан в 2022 году от РПЖЖ умерло 438 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 1,2 и занимает 10-место.

2) Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» [120] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития [121][122].

Собственно профилактика подразделяется на [123]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [123].

Профилактика — основное направление медицины [121][124] и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического [125], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера [126]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями [127][128].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [129][130].

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление [134]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [135][136][137].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [138].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

3) Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни[133]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или

группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья [133]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [132].

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления [131].
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [131].

Пререабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

II этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в

амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т.ч. в условиях санаторно-курортных организаций).

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

Первичная и вторичная профилактика РПЖЖ.

Чтобы снизить риск появления опухоли в поджелудочной железе, необходимо:

- отказаться от алкоголя и курения;
- употреблять меньше красного мяса, жареных и жирных продуктов, фаст-фуда и копченостей;
- тщательно лечить хронический панкреатит при возникновении заболевания;
- регулярно проходить профилактические обследования.

Третичная профилактика:

- предупреждение, ранняя диагностика и лечение рецидивов, метастазов;
- применение полноценного режима питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ ОБП, ОМТ, лимфоузлов шеи) [48].

3.1. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения рака поджелудочной железы, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Факторы риска рака поджелудочной железы:

- Если есть семейный анамнез онкологических заболеваний поджелудочной железы, то есть, раком такого типа болели ближайшие кровные родственники;
- Если выявлены некоторые специфические мутации генов, которые могут спровоцировать рак поджелудочной железы (это определяется с помощью генетического теста);
- Если человеку диагностировали синдром Линча;

- Если выявлен сахарный диабет;
- Если диагностирован хронический панкреатит – длительное воспаление поджелудочной железы, которое в некоторых случаях приводит к раку.

Также в группе риска находятся мужчины в возрасте старше 60 лет – по статистике, они в большей степени предрасположены к раку поджелудочной железы, чем женщины.

Рак поджелудочной железы – специфическое и достаточно редко встречающееся заболевание, которое сложно спрогнозировать. Но некоторые меры помогут хотя бы отчасти сократить риск его развития и в целом сохранить здоровье пищеварительной системы.

В основном, профилактика заболеваний поджелудочной железы касается пищевых привычек и образа жизни:

- Увеличить количество овощей и фруктов в рационе, а потребление сладостей, продуктов из переработанного красного мяса, копченостей и т.д. – сократить;
- Контролировать вес и стараться удерживать его в рамках индекса массы тела для своего роста и возраста;
- Отказаться от курения – это один из основных факторов риска не только для рака поджелудочной железы, но и для других онкологических заболеваний;
- Больше двигаться в течение дня – это положительно влияет на состояние желудка, поджелудочной железы и других органов пищеварительной системы.

3) Скрининг:

Рутинного скрининга рака поджелудочной железы для общей популяции нет. По данным Американского онкологического общества ни один из доступных тестов не доказал фактического снижения риска смерти от этой болезни. В исследованиях проверялась эффективность визуализационных методов диагностики в качестве скрининга только для пациентов группы высокого риска.

Массовых скрининговых программ по раку поджелудочной железы нет в медицинской практике республики Узбекистан, потому что остается спорным вопрос об онкомаркерах этого типа рака в крови и целесообразных методах диагностики. Но тем, кто входит в группу повышенного риска или обнаружил тревожные симптомы, важно вовремя обратиться к врачу и обследоваться.

4) Вторичная профилактика:

Профилактические медосмотры с УЗИ, МРТ исследованием с целью выявления ранних бессимптомных стадии рака поджелудочной железы, которые могут быть полностью излечены.

Для предупреждения и раннего выявления рака поджелудочной железы каждый человек должен проходить профилактический осмотр 1 раз в год.

5) Третичная профилактика:

Третичная профилактика предполагает лечение рака поджелудочной железы (хирургию, лучевую терапию, химиотерапию и применение других методов), а также мероприятия, которые позволяют вернуть человеку после курса лечения к полноценной жизни. Сюда входят лечебные мероприятия, физическая и социальная реабилитация.

- Третичная профилактика: доступ к лечению рака и ведение человека любого возраста, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию и радиотерапию.
- Когда радикальное лечение уже не может помочь, решающее значение имеет доступ к паллиативной помощи.

Для осуществления разных элементов этих рекомендаций необходимы разнообразные медико-санитарные услуги и программы. В руководстве подчеркивается важность сотрудничества между секторами, программами в области здравоохранения и специалистами, работающими на всех уровнях служб здравоохранения, для успешной профилактики рака поджелудочной железы.

- Пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** динамическое наблюдение после окончания лечения, подразумевающее визиты пациента каждые 12-16 недель в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в последующем, с целью своевременного выявления прогрессирования заболевания [66].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: не существует доказательств того, что активное наблюдение за пациентами после проведенного лечения и раннее выявление рецидива заболевания увеличивает продолжительность жизни. Поэтому допустимо проводить только сбор жалоб пациента и физикальный осмотр на регулярной основе. Однако быстрое ухудшение состояния при прогрессировании заболевания лимитирует перспективы использования современных режимов химиотерапии. Поэтому оптимальными являются визиты пациента каждые 12-16 недель в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в последующем для выполнения следующего обследования:

- УЗИ брюшной полости или КТ/МРТ брюшной полости с в/в контрастированием,
- УЗИ малого таза для женщин,
- Рентгенография органов грудной клетки,
- Анализ крови на онкомаркеры (СА19-9, РЭА) в случае их повышенных уровней на долечном этапе, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек[51].

• Пациентам с раком поджелудочной железы профилактику и лечение осложнений, вызванных системным противоопухолевым лечением и лучевой терапией, рекомендуется проводить по соответствующим рекомендациям [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.2. Методы и процедуры реабилитации:

• Во время предреабилитации пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** проведение физической подготовки (ЛФК) [63; 76; 78; 82; 92].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности - 4)

• Во время предреабилитации пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** проведение психологической и нутритивной поддержки, информирование пациентов [94]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности - 4)

Комментарии: *программа комплексной преабилитации, которая включает в себя занятия ЛФК дома (комплекс физической нагрузки средней интенсивности, включающей в себя как аэробную, так и анаэробную нагрузку), консультирование по питанию, работу с психологом на преодоление тревоги и депрессии (начинается за 28 дней до операции и продолжается в течение 8 недель после) значительно улучшает качество жизни в послеоперационном периоде. Психологическая преабилитация, включающая методики, направленные на работу со стрессом (методики релаксации, формирование позитивного настроения) в течение 40 - 60 минут 6 дней в неделю, которая начинается за 5 дней до операции, и продолжается 30 дней после значительно улучшает качество жизни.*

• **Рекомендуется** применять тактики fast track реабилитации («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции), включающие в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, ранняя мобилизация (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1– 2 суток после операции [82].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациентов помогает профилактике застойных явлений в легких в послеоперационном периоде [84].*

Для профилактики снижения мышечной массы, легочных и тромботических осложнений показано пребывание в кровати 2 часа до операции и не более 6 часов после. Дыхательная гимнастика начинается сразу после нормализации сознания пациента после операции. Тактике дыхательной гимнастики в послеоперационном периоде пациент обучается до операции. После проведения оперативного лечения рекомендовано выполнение диафрагмального дыхания, которое способствует улучшению циркуляции лимфы в организме и позволяет вентилировать нижние доли легких, которые при грудном типе дыхания обычно наполняются воздухом недостаточно.

- Во время проведения химиотерапии **рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК, методика релаксации, включающие в себя диафрагмальное дыхание и прогрессирующую мышечную релаксацию, рассмотреть возможность назначения курса массажа для улучшения общего состояния пациента [114; 116].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *объем и интенсивность ЛФК подбирается индивидуально исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая). При улучшении общего состояния возможно увеличить интенсивность ЛФК. Рекомендуется сочетание аэробной нагрузки и силовой.*

4. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).

Первичная профилактика рака поджелудочной железы приводит к уменьшению вероятности заболеть с раком поджелудочной железы путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных и предопухолевых, доброкачественных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению рака поджелудочной железы в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от рака поджелудочной железы высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным раком поджелудочной железы, которые получают и/или завершили

хирургическую, лучевую и цитостатическую терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного во время и после операции, специфической цитостатической терапии и лучевого лечения.

3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, с целью предотвращения развития рака поджелудочной железы. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Всем пациентам с раком поджелудочной железы и/или с тяжелым клиническими видами заболевания рекомендовано проведение профилактики осложнений специфической терапии с целью предотвращения развития инвалидизации и летальности пациентов. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Пациентам после завершения специфической хирургической, лучевой и цитостатической терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики. *Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4).*

3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

- Физикальное обследование, в том числе КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием / УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и определение уровня РЭА), определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 при исходно повышенном маркере — каждые 3 мес. в течение первых 2-х лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.

- ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с раком поджелудочной железы должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей онкогинеколога, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными рака поджелудочной железы. Осмотр пациентов врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с рака поджелудочной железы включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной переносимостью препарата, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с раком поджелудочной железы рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- МСКТ/МРТ ОБП, малого таза или ПЭТ/КТ всего тела;
- Анализ крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9);
- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевины, мочевая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);

- УЗИ ОБП+почек, органов малого таза, периферических лимфоузлов;
- Рентген исследование грудной клетки;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
- Определение КЩС и газов крови;
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
- КТ головы, шеи, грудной клетки;
- Бронхоскопия;
- Цистоскопия;
- Ректоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография.
- МРТ-головного мозга
- УЗИ плевральной полости;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ
- КТ с контрастированием

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

- Физикальное обследование, в том числе КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием / УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и определение уровня РЭА, определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 при исходно повышенном маркере — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.

- В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.
- R-графия органов грудной клетки/КТ грудной клетки — ежегодно.
- ПЭТ КТ — по показаниям.
- ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при раке поджелудочной железы следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений хирургической, цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;

- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеваниями или фактором риска рака поджелудочной железы.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «РАК
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ-10:

Код	Название
C25.0	– Рак головки поджелудочной железы
C25.1	– Рак тела поджелудочной железы
C25.2	– Рак хвоста поджелудочной железы
C25.3	– Рак протока поджелудочной железы
C25.7	– Рак других частей поджелудочной железы
C25.8	– Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C25.9	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы, неуточненное

Скачать (ссылка с МКБ-10): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1142>

- Коды МКБ-11:

Код	Название
2C10	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы
2C10.0	– Аденокарцинома поджелудочной железы
2C10.1	– Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы
2C10.Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования поджелудочной железы
2C10.Z	– Злокачественное новообразование поджелудочной железы неуточненное
2E92.8	– Доброкачественное новообразование поджелудочной железы
2D81	– Метастазы злокачественных новообразований в поджелудочной железе

Скачать (ссылка с МКБ-11): <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947>

1. Основная часть

1) Введение

Рак поджелудочной железы – злокачественное новообразование исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы [1].

2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии (ссылка на использованный источник:

https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=13):

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 510 992 случаев рака поджелудочной железы и 467 409 человек умерли от этого вида рака.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: экзокринной части (95% случаев) и эндокринной части (5% случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. Данные рекомендации посвящены только карциномам экзокринной части поджелудочной железы.

У 10 % пациентов раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтц-Еггерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA [38]. У остальных пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [36, 40, 43].

Патогенез рака поджелудочной железы делится на три последовательных стадии. Стадия инициации опухоли заключается в возникновении первой драйверной мутации. Клональное распространение и стадия метастазирования являются, соответственно, второй и третьей стадиями в патогенезе данного заболевания [42]. Однако накапливаются сведения, что процесс метастазирования может быть не завершающей стадией канцерогенеза [37]. Опухолевые клетки приобретают способность метастазировать на относительно ранних этапах канцерогенеза и продолжают эволюционировать независимо от первичной опухоли в отдаленных органах [39].

К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (ПанИн, PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) и муцинозные кистозные опухоли (МКО). В процессе злокачественной трансформации эпителия поджелудочной железы происходит накопление мутаций ключевых генов. Чаще всего инициальной является мутация в гене KRAS. Далее появляются мутации в генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 и BRCA2, которые определяют путь предраковых образований от легкой дисплазии до инвазивного рака. Значительную роль в опухолевой прогрессии играют компоненты стромы и микроРНК [41].

Тактика лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) должна определяться на меж-дисциплинарном онкологическом консилиуме с обязательным участием

панкреатобилиарного хирурга, лучевого диагноста, специалистов по лекарственной и лучевой терапии.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2022 год РПЖЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 13-место (2,9% у мужчин, 2,0% среди женщин) и заболеваемость РПЖЖ на 100 тыс населения составляет 1,7 случаев. В 2022 году впервые выявлены всего 625 больных РПЖЖ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено всего лишь 4,5% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РПЖЖ, подтвержденным морфологически составляет 72,8%. 0,6% случаев выявлен в I стадии заболевания, 18,2% - во II стадии, 41,1% - в III стадии и 33,9% - на IV стадии. У 6,1% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2023 года с РПЖЖ под диспансерным наблюдением состояли 1201 больные и болезненность составлял 3,3 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при РПЖЖ в республике составляет 19,4% и 1-годичная летальность – 34,5%. В Республике Узбекистан в 2022 году от РПЖЖ умерло 438 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 1,2 и занимает 10-место.

Паллиативное лечение рака поджелудочной железы направлено на улучшение качества жизни пациента(ки), облегчение ее состояния, когда возможности методов борьбы с основным заболеванием практически исчерпаны и вероятность полного излечения минимальна. Адекватное и своевременное паллиативное лечение может подарить больному (ой) несколько дополнительных лет жизни. Оно дает заметный положительный эффект более чем у 60% пациентов, при этом 25-30% характеризуют прогресс как существенный.

3) Классификация

Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 5-е издание, 2019 г)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные

Ацинарноклеточная цистаденома

Серозная цистаденома

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени (PanIN-3)

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль

Муцинозная кистозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Муцинозная кистозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Злокачественные

Протоковая аденокарцинома

Аденоплоскоклеточный рак

Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)

Гепатоидный рак

Медуллярный рак

Перстневидноклеточный рак

Недифференцированный рак

Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками
Ацинарноклеточная карцинома

Ацинарноклеточная цистаденокарцинома

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой

Смешанный ацинарно-протоковый рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак

Смешанный протоково-нейроэндокринный рак

Муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой

Панкреатобластома

Серозная цистаденокарцинома

Солидно-псевдопапиллярная опухоль

Злокачественные опухоли, исходящие из экзокринной части поджелудочной железы, включают следующие гистологические подтипы:

- протоковая аденокарцинома (85–90%)
- внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивной аденокарциномой (2–3%)

- муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной аденокарциномой (1%)
- солидная псевдопапиллярная опухоль (< 1%)
- ацинарно-клеточная карцинома (< 1%)
- панкреатобластома (< 1%)
- серозная цистаденокарцинома (< 1%).

Классификация применима только для рака поджелудочной железы. Должно быть гистологическое, цитологическое подтверждение диагноза, заключение МДГ.

Анатомические области:

1. Головка поджелудочной железы.
2. Тело поджелудочной железы.
3. Хвост поджелудочной железы
4. Панкреатический проток.
5. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для поджелудочной железы являются:

- Верхние: кверху от головки и тела.
- Нижние: книзу от головки и тела.
- Передние: передние панкреатодуоденальные, пилорические и проксимальные мезентериальные.
- Задние: задние панкреатодуоденальные, вокруг общего желчного протока и проксимальные мезентериальные.

Селезеночные: в воротах селезенки и области хвоста поджелудочной железы. Отдаленные метастазы наиболее часто локализуются в печени, параортальных и надключичных лимфоузлах слева (Вирхова).

Стадирование рака поджелудочной железы по системе TNM (8-е издание)

Первичная опухоль (T):

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

Tis – carcinoma in situ,

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,

T1A – опухоль до 0,5 см в наибольшем измерении,

T1B – опухоль больше 0,5 см, но не более 1 см в наибольшем измерении,

T1C – опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении,

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см но не более 4 см в наибольшем измерении,

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении,

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

Региональные лимфатические узлы (N):

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 регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение не менее 12 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, задней и передней панкреатодуоденальных аркад, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии. К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы. Существуют принципиальные разночтения в описании регионарных лимфатических узлов в классификации TNM 8 редакции по версиям AJCC и UICC, в то же время отсутствуют ссылки на работы, на основании которых в UICC латеральные аортальные лимфатические узлы были отнесены к регионарным. Необходимо учитывать данную информацию при составлении плана лечения пациентов.

M — Отдаленные метастазы.

- M0 Нет отдаленных метастазов.
- M1 Есть отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация.

- Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

- G – гистопатологическая дифференцировка.
- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – не дифференцируемый рак.

СТАДИЯ	T	N	M
СТАДИЯ 0	Tis	N0	M0
СТАДИЯ IA	T1	N0	M0
СТАДИЯ IB	T2	N0	M0
СТАДИЯ IIA	T3	N0	M0
СТАДИЯ IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
СТАДИЯ III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	Нлюбая	M0
СТАДИЯ IV	Тлюбая	Нлюбая	M1

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной (симптоматической) операции, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии/трепанобиопсии опухоли/лимфатического узла;

- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения (паллиативного или симптоматического оперативного лечения);
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

1) Жалобы и анамнез:

Характерными симптомами в клинической картине рака поджелудочной железы являются: боль, желтуха, кожный зуд, потеря массы тела, снижение аппетита, лихорадка.

• **Боль** — самый частый симптом, наблюдается у 70–85% больных. Боль чаще всего возникает в результате прорастания или сдавления опухолью нервных стволов, реже она бывает вызвана закупоркой желчного или вирсунгова протока или перитонеальными явлениями из-за обострения сопутствующего панкреатита. При раке головки боль ощущается в правом подреберье или надчревной области, рак тела и хвоста характеризуется болью в левом подреберье и надчревной области, но может проявляться боевыми ощущениями и в правой подреберной области. Диффузному поражению свойственна разлитая боль в верхней половине живота. У некоторых больных боль остается локализованной в одном месте. У других — иррадирует в позвоночник или в межлопаточную область, реже — в правую лопатку. При опухолях, закупоривающих вирсунгов проток и сопровождающихся панкреатитом, возникает приступообразная опоясывающая боль.

Отмечено, что боль чаще появляется или усиливается в вечернее или ночное время, в положении больного на спине. После обильной и особенно жирной пищи, а также после приема алкоголя. Боль сильнее при раке тела железы, особенно при прорастании или сдавлении опухолью солнечного сплетения. При этом она становится чрезвычайно сильной, нестерпимой, может приобретать опоясывающий характер. Больные принимают вынужденное положение, наклоняют вперед позвоночник. Опираясь на спинку стула или перегибаясь через прижатую к животу подушку. Эта поза в виде «крючка» довольно характерна для больных запущенным раком поджелудочной железы.

- **Желтуха** – наиболее яркий симптом рака головки поджелудочной железы. Встречается у 70–80% больных. Обусловлена прорастанием опухолью желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Изредка возникает при раке тела и хвоста, в таких случаях вызвана сдавлением общего желчного протока метастазами в лимфатические узлы. Первым симптомом заболевания желтуха бывает редко, чаще ей предшествуют болевые ощущения или потеря массы тела. Желтуха носит механический характер. Развивается постепенно. Интенсивность ее неуклонно нарастает. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала. Каловые массы обесцвечиваются. Моча приобретает коричневую окраску, по цвету напоминающую пиво. Иногда изменения мочи и кала возникают до появления желтухи.

- **Кожный зуд** обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. При желтухе на почве рака поджелудочной железы зуд встречается у большинства заболевших. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов еще в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже. Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Она обусловлена интоксикацией за счет развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Похудание наблюдается у большинства больных, иногда бывает первым симптомом заболевания, предшествуя появлению боли и желтухи. Снижение аппетита встречается более чем у половины больных. Нередко возникает отвращение к жирной или мясной пище. Похудание и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда — тошнотой и рвотой. Иногда наблюдается чувство тяжести после еды, изжога, часто нарушается функция кишечника, появляется метеоризм, запоры, изредка — поносы. Стул обильный, серо-глинистого цвета с неприятным зловонным запахом, содержит большого количества жира.

2) Общее, физикальное обследование:

Симптомы рака поджелудочной железы являются следствием трех клинических феноменов, обусловленных растущей опухолью: обтурации, компрессии и интоксикации.

- **Феномен компрессии** проявляется болевыми ощущениями в результате прорастания или сдавления опухолью поджелудочной железы нервных стволов.

- **Феномен обтурации** возникает, если растущая опухоль обтурирует общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку, панкреатический проток,

сдавливает селезеночную вену. Обтурация общего желчного протока ведет к появлению желчной гипертензии, с которой связано возникновение механической желтухи, кожного зуда, увеличение печени и желчного пузыря, появления обесцвеченного кала и темной окраски мочи. Желчная гипертензия является тяжелым патологическим состоянием, определяющим дальнейшую судьбу больного. Она приводит к нарушениям функции печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, обмена веществ, вызывает брадикардию, головную боль, апатию, повышенную раздражительность. Исходом длительной и интенсивной желтухи является печеночная и печеночно-почечная недостаточность, холемические кровотечения. Прорастание опухоли двенадцатиперстной кишки приводит к непроходимости, напоминающей по клинике стеноз привратника.

- **Феномен интоксикации** проявляется похуданием, снижением аппетита и общей слабостью. Эти симптомы часто наблюдаются при раке поджелудочной железы, поскольку обусловлены не только влиянием самой опухоли, но и нарушением кишечного пищеварения.

3) Лабораторные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

Основные:

- Цитологическое исследование биоптата опухоли поджелудочной железы или метастаза печени (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);

- Гистологическое исследование биоптата опухоли поджелудочной железы или метастаза печени (выраженный клеточный полиморфизм, увеличение размеров клеток, выраженная гипохромия, ядра крупные содержат одно или несколько ядрышек, имеются железистые структуры из раковых клеток в виде розеток, много клеток в состоянии митоза).

Дополнительные:

- Иммуногистохимическое исследование биоптата и операционного материала для детального определения подтипа опухоли;

- Молекулярно-генетическое исследование: в связи с частотой выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 более 5 %, а также существенным влиянием данных мутаций на выбор схемы ХТ, их определение целесообразно у всех пациентов.

- Биохимический анализ крови для опухоли, локализующейся в области головки поджелудочной железы, характерно развитие механической («подпеченочной») желтухи - лабораторные исследования обнаруживают гипербилирубинемию.

Неспецифические лабораторные исследования или в случаях решения вопроса о назначении химиотерапии рекомендуется:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый, СОЭ;
- Биохимический исследования крови: общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, железо, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий, щелочная фосфатаза (ЩФ), электролиты плазмы (калий, натрий, хлор), СРБ;
- Общий (клинический) анализ мочи;
- Коагулология: фибриноген, протромбин, МНО, протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ);
- Анализ крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), определения уровня антигена аденогенных раков СА 19-9) с целью оценки текущей клинической ситуации и при их повышении для дальнейшего мониторинга заболевания. Определение базового уровня должно проводиться на фоне билиарной декомпрессии, нормальном уровне билирубина купирования воспаления;
- Анализ крови на хромогранин А для дифдиагноза с нейроэндокринными опухолями.

4) Инструментальные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

Основные:

- УЗИ органов брюшной полости – первичная диагностика образований поджелудочной железы.
- Мультисрезная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием позволяет диагностировать рак поджелудочной железы и оценить инвазию сосудов и определить метастазы (лимфатические узлы, печень, брюшная полость).
- Фиброгастродуоденоскопия (с целью оценки распространенности опухолевого процесса)

Дополнительные:

- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – имеет значение в диагностике обструкции панкреатического и желчных протоков.

- Магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией позволяет получить информацию о состоянии панкреатического протока и желчных протоков.

- ПЭТ-КТ – один из наиболее чувствительных и информативных методов для оценки степени распространенности опухолевого процесса малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки, головного мозга, мягких тканей, костей, выявления «маленьких» опухолей, рецидивов, метастазов.

NB! При любой последовательности применения инструментальных методов исследований необходимо установить опухолевую природу изменений в поджелудочной железе и распространённость опухоли.

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль, желтуху и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

2) Паллиативное немедикаментозное лечение:

- **Режим:** при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

- **Диета:** после хирургического лечения – стол №1, затем переход на стол №15.

Паллиативная лучевая терапия.

- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия.

Виды лучевой терапии:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия).
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методы лучевой терапии (Режимы фракционирования дозы во времени):

а) Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20,0-70,0 Гр.

б) Режим гипофракционирования РОД >2,5 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД > 15,0 Гр.

в) Режим гиперфракционирования (мультифракционирования): РОД 1,0-1,25 Гр 2 раза в день через 4-6 и 20-18 часов, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20-70 Гр.

г) Стереотаксическая радиохирургия – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами;

д) Стереотаксическая радиотерапия (SRT) - крупнофракционное облучение от 2-х до 5 фракций РОД > 7,0 Гр ежедневно до СОД >14 Гр.

Способы лучевой терапии.

– Дистанционная ЛТ:

- 2-х мерная конвенциональная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT).

– Интраоперационная лучевая терапия (IORT);

– Брахитерапия.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции.
- Лучевая терапия проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме РОД 1,8-2,0-2,5Гр 5 фракций в неделю СОД 40-60Гр непрерывном или расщепленным курсом.
- Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Паллиативное медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Паллиативная химиотерапия.

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения. При распространенных формах применяется **паллиативная химиотерапия**.

Паллиативная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к паллиативной химиотерапии:

- гистологически верифицированные ЗНО поджелудочной железы;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели

гемоглобина и гемокрита;

- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- отказ пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к паллиативной химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность до 16-18 недель;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Распространенный рак поджелудочной железы.

Монохимиотерапия:

1. Гемцитабин 1000 мг/м², в/в, в течение 100 мин; 10мг/м²/мин; 1, 8, 15 дни каждые 28 дней.

Или гемцитабин 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 7 недель, с последующим недельным перерывом, следующий курс гемцитабин - 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 3 недель с последующим недельным перерывом.

Повторять 3-х недельный курс каждые 28 дней.

2. Капецитабин 1250мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.

Доза может быть снижена до 850-1000мг/м², внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни для уменьшения риска токсичности без уменьшения клинической эффективности.

Повторять каждый 21-й день.

3. Фторурацил 500 мг/м², в/в, с 1-го по 5-й день, каждые 28 дней.

4. Эрлотиниб 100мг, внутрь, ежедневно до прогрессирования.

Комбинированная химиотерапия:

1. Фторурацил 425 мг/м², в/в, с 1-го по 5-й день и далее;

Кальция фолинат 20мг/м², в/в, с 1-го по 5-й день.

Повторять каждые 4 недели.

2. Гемцитабин 1000мг/м²; 1, 8, 15, 22 дни;

Кальция фолинат 200мг/м², в/в; 1, 8, 15, 22 дни.

Фторурацил 750мг/м², в/в; 1, 8, 15, 22 дни. Повторять каждые 6 нед.

3. GEM-CAP:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

Капецитабин 880 мг/м², внутрь, 2 раза в день, с 1-го по 21-й дни.

Повторять каждые 28 дней.

4. GTX:

Гемцитабин 750мг/м², в/в, в течение 75 мин, на 4-й и 11-й дни;

Доцетаксел 30мг/м², в/в, на 4-й и 11-й дни;

Капецитабин 1000-1500мг/м², внутрь, 2 раза в день, с 1-го по 14-й день.

Повторять каждые 3 недели.

5. GEMOX:

Гемцитабин 1500мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни;

Оксалиплатин 85мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни. Каждые 4 недели.

или

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, в течение 100мин, 10мг/м²/мин, 1-й день;

Оксалиплатин 100мг/м², в течение 2 часов, 2-й день.

Повторять цикл каждые 2 недели.

6. GP:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни;

Цисплатин 25мг/м², в/в, 1-й и 8-й дни

Каждые 21 день.

7. GF:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

Фторурацил 400мг/м², в/в, струйно, затем - 600мг/м², 22-часовая инфузия, 1-й и 2-й дни.

Каждые 28 дней.

8. DG:

Доцетаксел 35мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

гемцитабин 1000мг/м²; 1, 8, 15 дни.

Каждые 28 дней.

9. FOLFOXIRI:

иринотекан 165мг/м², в/в, в 1-й день; оксалиплатин 85мг/м², в 1-й день;

кальция/натрия фолинат 200-400 мг/м², в/в 2-часовая инфузия в 1-й день;

фторурацил 3200мг/м², в/в 48-часовая инфузия.

Повторение курса каждые 2 недели.

10. Гемцитабин + Эрлотиниб:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 7 недель, с последующим недельным перерывом, следующие курсы 1000мг/м², еженедельно, в течение 3 недель, с последующим недельным перерывом Эрлотиниб 100мг, внутрь, ежедневно до прогрессирования. Повторять 3-х недельный курс каждые 28 дней.

11. mFOLFIRINOX: иринотекан 165-180мг/м², в/в, в 1-й день; оксалиплатин 60-85мг/м², в 1-й день;

кальция/натрия фолинат 400 мг/м² в/в 120мин; фторурацил 320-400мг/м² в/в болюсно; фторурацил 2000-2400мг/м², в/в 46-часовая инфузия. Повторение курса каждые 2 недели.

12. Олапариб 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки качестве монотерапии для поддерживающего лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с наличием герминальных мутаций BRCA1/2 без прогрессирования заболевания в течении минимум 16 недель лечения платиносодержащей химиотерапии первой линии, продолжительностью до прогрессирования заболевания или развития недопустимой токсичности.

Химиолучевая терапия:

фторурацил + лучевая терапия (GITSG режим):

- фторурацил 500мг/м²/день, в/в, с 1-го по 3-й дни и с 29-го по 31-й дни, далее – еженедельно, начиная с 71 дня.
- Лучевая терапия общая доза 40Гр.
- Химиотерапии и лучевая терапия проводится конкурентно.

Химиотерапия «НЭ» назначается при невозможности хирургического лечения, после циторедуктивных операций.

Функционирующие НЭО G1-G3:

Ланреотид - рекомендуемая начальная доза составляет 90 мг каждые 28 дней в течение 2 месяцев. В дальнейшем дозу следует подбирать в зависимости от достигнутого уменьшения симптоматики. В случае недостаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть увеличена до 120 мг каждые 28 дней (4 недели). В случае достаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть снижена до 60 мг каждые 28 дней (4 недели).

Октреотид 0,1 мг п/к 3 раза в сутки в течение короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости затем Октреотид 20 мг внутримышечно 1раз/28 дней. Если в течение 3 месяцев обеспечивается адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – Октреотид 10 мг внутримышечно 1раз/28 дней.

Если в течение 3 месяцев обеспечивается только частичный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – Октреотид 30 мг внутримышечно каждые 4 недели.

Прогрессирование:

- эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования.

- эверолимус 10мг внутрь ежедневно в комбинации с Октреотид 1раз/28 дней до прогрессирования.

Нефункционирующие НЭО

Ki67>10%, G2/G3: темозоломид;

Лантреотид показан при гастроэнтеропанкреатических, нейроэндокринных опухолях (-НЭО) грэйд 1 и 2 (индекс пролиферации Ki67 до 10%), имеющие происхождение из средней кишки, поджелудочной железы или неуточненного первичного очага (за исключением опухолей, имеющих происхождение из задней кишки) у взрослых пациентов с нерезектабельными местнораспространенными или метастатическими опухолями:

рекомендуемая доза Лантреотида составляет 120 мг каждые 28 дней. Лечение должно продолжаться столь долго, сколько необходимо для контроля опухоли Ki67 5-20%, G2:

доксорубицин+фторурацил;

Ki67 2-20%, G1/G2:

1) эверолимус;

2) сунитиниб

Ki67>20%, G3:

1) карбоплатин/цисплатин+этопозид*

Схемы лекарственной терапии:

1) Цисплатин - 80 мг/м² в/в капельно в 1-й день. Этопозид* - 120мг/м² в/в капельно в 1-3-й день. Повторение цикла каждые 4 недели;

2) Карбоплатин – AUC 4-5. Этопозид*100мг/м² в/в 1-3-й день. Повторение цикла каждые 4 недели;

3) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь 7 дней, перерыв 7 дней; бевацизумаб –5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели.

Продолжительность курса 22 недели;

4) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь в 1 - 5-й день; капецитабин – 2 г/ м² /сут внутрь в 1 – 14-й день Бевацизумаб – 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели Повторение цикла каждые 28 дней;

5) XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки (разделить в 2 приема, утром и вечером) в 1-14й дни;

6) α -ИФН 3-5 млн. ЕД п/к 3 раза в неделю. Доза подбирается индивидуально попереносимости;

7) Эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования.

Остеомодифицирующие препараты при метастатическом поражении костных структур

1. Бисфосфонаты:

- Золедроновая кислота 4 мг в/в, в течение 15 минут каждые 4 недели или каждые 3 месяца;
- Памидроновая кислота 90 мг в/в, в течение 2-4 ч каждые 4 недели или каждые 3 месяца.

Применение бисфосфонатов должно начинаться сразу же после обнаружения и рентгенологического подтверждения наличия костных метастазов и продолжаться неопределенно долго, в зависимости от переносимости, при регулярном мониторинговании функции почек (определение уровня креатинина перед очередным введением препарата). Для предупреждения гипокальциемии целесообразна коррекция предрасполагающих гипокальциемии и недостаточности витамина D, а также использование препаратов Ca и витамина D в процессе терапии.

2. Деносумаб

Рекомендуемая доза составляет 120 мг 1 раз каждые 4 недели подкожно в область живота, плеча или бедра. В течение первого месяца терапии дополнительно препарат вводится в дозе 120мг п/к в 8-й и 15-й дни. В течение курса лечения рекомендовано дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Таблица 8

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Лекарственная группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины	цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
	карбоплатин	АУС 5-6 1-й день, в/в	
Антагонисты пиримидина – фторпиримидины	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14 дни, таблетки, внутрь	А
Антиметоболиты – аналоги цитидина	гемцитабин	1000 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й день,	А

		в/в	
Специфический ингибитор топоизомеразы I	иринотекан	165 мг/м ² в 1-й день, в/в	A
Ингибиторы топоизомеразы II	этопозид*	100 мг/м ² 1-5 дни, в/в	A
Комплексные соединения платины	оксалиплатин	130 мг/м ² в 1-й день, в/в	A
Алкилирующее соединение	дакарбазин	200 мг/м ² в/в в 1-3-й день	A
Антиметаболит	фторурацил	400 мг/м ² , в/в струйно, затем - 600 мг/м ² 22- часовая инфузия	A
Ингибитор протеинкиназы	эрлотиниб	100 мг внутрь,	A
Синтетический аналог соматостатина	ланреотид	120 мг каждые 28 дней	B
Аналог соматостатина	октреотид	0,1 мг п/к	A
Ингибитор серин треониновой киназы mTOR	эверолимус	10 мг внутрь	A
Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназ	сунитиниб	37,5 мг не прерывно до прогрессирования; 40 мг 4 недели с перерывом 2 недели непрерывно до прогрессирования . При неудовлетворительной переносимости 40 мг 2 недели с перерывом 2 недели непрерывно до прогрессирования внутрь.	A

Антидот антагонистов фолиевой кислоты	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	А
	натрия фолинат	400 мг/м ² в/в	С
Алкилирующий агент	темозоломид	150 мг/ м ² /сут внутри	В
Скачать (ссылки)	https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%B%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B9-%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2023/17787		

Таблица 9

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам	бевацизумаб	7,5-15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели	А
Ингибитор человеческого фермента поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP)	олапариб	300 мг, 2 раза в сутки, длительно	А
Скачать (ссылки)	https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%B%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B9-%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2023/17787		

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

Консервативное лечение распространенных стадий.

- У пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы (Т3-4N0-1M0) **рекомендуется** проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности [45, 69, 97, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *основным методом индукционной терапии является химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака.*

• У пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы **рекомендуется** применение системной химиотерапии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [52, 57, 88, 110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: *рекомендуемые режимы химиотерапии I линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 4. При применении любого режима химиотерапии рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов. Первый курс химиотерапии следует начать не позднее 30 дней от момента выявления метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний).*

Таблица 10. Химиотерапия I линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии отбора пациентов
<p>FOLFIRINOX [60] (#оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин, #иринотекан** 180 мг/м² в/в 90 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м² в/в 120 мин, #фторурацил** 400 мг/м² в/в болюс, #фторурацил** 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии #фторурацила** с помощью инфузомата /инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
<p>Паклитаксел+альбумин 125 мг/м² в/в капельно 30 минут + #гемцитабин**</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2 (приложение 1 и 2);

1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла [110]	<ul style="list-style-type: none"> • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
#Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 1, 8 дни + #цисплатин** 50-75 мг/м ² в/в капельно 1 день 21-дневного курса [64] или #Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно + #Оксалиплатин** 100 мг/м ² в/в капельно 120 минут каждые 2 недели[68].	<ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28-дневного курса [57]	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

• При прогрессировании после адъювантной химиотерапии и/или химиотерапии первой линии всем пациентам с раком поджелудочной железы в удовлетворительном состоянии **рекомендуется** проведение химиотерапии второй линии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни [70, 102].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: Химиотерапия II линии может быть рекомендована пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (ECOG 2) (Приложение 1 и 2), связанном с распространением опухолевого процесса, если эффект химиотерапии позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем

состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае, если прогрессирование развилось более чем через 6 месяцев после прекращения предыдущей химиотерапии, целесообразно возобновление той же химиотерапии. В противном случае рекомендуется начать химиотерапию другими препаратами. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 5 [54; 62; 73; 85; 117].

Таблица 11. Химиотерапия II линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии отбора пациентов
#Паклитаксел+альбумин 100-125 мг/м ² в/в капельно 30 минут + #Гемцитабин** 750-1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла [99]	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин** и паклитаксел+альбумин; • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
#Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 1, 8 дни + #цисплатин** 25-50 мг/м ² в/в капельно 1 день 21-дневного курса [60,108] или #Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно + #Оксалиплатин** 85-100 мг/м ² в/в капельно каждые 2 недели [90, 95]	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин** и производное платины; • Статус ECOG 0-2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы

<p>Гемцитабин** 750-1000 мг/м² в/в капельно 30 минут 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом, далее 1,8,15 дни 28-дневного курса [109, 118]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин**; • ECOG 1-2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы.
<p>mFOLFIRINOX [59; 105] (#оксалиплатин** 60-85 мг/м² в/в 120 мин, #иринотекан** 120-180 мг/м² в/в 90 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м² в/в 120 мин, #фторурацил** 2000-2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин**; • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений.
<p>FOLFOX[86] (#оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин, #кальция фолинат** 400 мг/м² в/в 120 мин, #фторурацил** 400 мг/м² в/в болюс, #фторурацил** 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней); XELOX [53] (#оксалиплатин** 130 мг/м² в/в 120 мин в день 1, #капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла); FOLFIRI.3 [96, 112, с. 3]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин**; • Статус ECOG 0-1 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний.

<p>(#иринотекан** 70-90 мг/м2 в/в 60 мин в день 1, #кальция фолинат** 400 мг/м2 в/в 120 мин в день 1, #фторурацил** 2000 мг/м2 в/в инфузия в течение 46 часов, #иринотекан** 70-90 мг/м2 в/в 60 мин в день 3 после окончания инфузии #фторурацила**, интервал между циклами 14 дней); CAPIRI [58] (#иринотекан** 200 мг/м2 в/в 90 мин в день 1, #капецитабин** 1600-2000 мг/м2 внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла). OFF [75] (#оксалиплатин** 85 мг/м2 в/в 120 мин. в 8, 22 дни, #кальция фолинат** 200 мг/м2 в/в 30 мин. В 1,8,15,22 дни, #фторурацил** 2000 мг/м2 в/в инфузия в течение 24 часов в 1,8,15,22 дни 43-дневного цикла</p>	
<p>Пембролизумаб** 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 недели [113, 115]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался #гемцитабин**; • Состояние по шкале ECOG 0-2 (приложение 1 и 2); • Высокий уровень микросателитной нестабильности в опухоли (MSI-H) или дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR).
<p>#Капецитабин** 2000-2500 мг/м2 в сутки внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла[75]; #фторурацил** 375-425 мг/м2 в/в болюс + #кальция фолинат** 20 мг/м2 в/в болюс 1-5 дни 28-дневного цикла [56, 100].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался #гемцитабин**; • Статус ECOG 2 (приложение 1 и 2); • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы.

В случае кахексии целесообразно назначение #мегестрола [55, 77] в дозе 320-480 мг внутрь 1 раз в сутки с продолжительностью, определяемой индивидуально.

Данных, поддерживающих применение химиотерапии III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

Симптоматическая терапия

- Выполнение билиодигестивной операции пациентам с механической желтухой **рекомендуется** в качестве первого этапа для подготовки к радикальной операции при наличии осложнений холестаза, например, при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности срочного (5-7 дней) выполнения хирургического лечения [46; 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если планируется начало лечения с консервативного этапа. Гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдалают радикальное хирургическое лечение. Рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом. Открытые билиодигестивные вмешательства показаны только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения, следует применить такие виды обходных анастомозов, которые могли бы быть использованы в ходе реконструкции при выполнении радикальной операции на втором этапе (например, формирование гепатикоэнтероанастомоза; использование «длинной» петли кишки; проведение петли тощей кишки впередибодочно и т.д.)

- Пациентам с механической желтухой **рекомендуется** выполнение билиодигестивных вмешательств, если планируется только консервативная терапия, для желчеотведения [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения (антеградным (чрескожные чреспеченочные вмешательства) или ретроградным (эндоскопические вмешательства) доступом. Выполнение открытых билиодигестивных вмешательств показано только в случае неэффективности либо невозможности проведения миниинвазивного желчеотведения.

- Пациентам с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, **рекомендуется** неотложное разрешение данного осложнения

в виде стентирования или формирования обходных анастомозов, если планируется начало лечения с консервативного этапа [65, 98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с выраженным болевым синдромом и невозможности выполнения радикальной операции рекомендуется назначение адекватных обезболивающих препаратов, выполнение блокады чревного сплетения или паллиативной лучевой терапии с целью уменьшения выраженности болей [44; 61; 83; 93; 111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: блокада чревного сплетения выполняется чрескожно или эндоскопически. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия: как стереотаксический курс (РОД 5 - 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 25 – 30 Гр, в зависимости от объема облучения окружающих критических органов, с учетом их толерантности), так и конформная лучевая терапия (РОД 3 - 4 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 – 28 Гр соответственно). Процедура верификации рассчитанного лечебного плана пациента должна предшествовать началу курса облучения при использовании методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) или ротационном облучении (RapidArc). Пациент также должен получать те анальгетические препараты, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.

- При лечении асцита у пациентов **рекомендуется** выполнение лапароцентеза и применение диуретиков с целью контроля симптомов данного осложнения [104; 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Диетотерапия

Не применяется.

6. Хирургическое вмешательство.

Показания к паллиативному хирургическому лечению:

- неоперабельные ЗНО поджелудочной железы с осложнениями заболевания как желтуха, гастростаз, высокая кишечная непроходимость и т.д.

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО поджелудочной железы:

- 1) хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;
- 2) аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

- Если при операции по поводу рака головки поджелудочной железы у пациента процесс признается нерезектабельным, и есть угроза развития кишечной непроходимости и/или механической желтухи в ближайшие сроки, **рекомендуется** выполнить формирование обходных анастомозов для профилактики механической желтухи и стеноза верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [44; 107].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

- В случае тяжелых сопутствующих заболеваний, исключающей выполнение оперативного вмешательства, пациентам с раком поджелудочной железы **рекомендуется** проведение паллиативного лекарственного лечения, миниинвазивных процедур (например, чрескожная чреспеченочная холангиостомия ЧЧХС, стентирование общего желчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии [44; 107].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *решение о невозможности хирургического лечения может приниматься только на консилиуме с участием врача-хирурга, врача-терапевта, врача анестезиолога-реаниматолога.*

Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химио терапии рака поджелудочной железы, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

Рентгенконтрастное исследование поджелудочной железы, УЗИ периферических лимфоузлов, ОБП, ПМТ, МСКТ/МРТ ОБП, ОГК, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6].

Методы обследования:

- фиброгастроскопия;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, КТ/МРТ;

- рентгенологическое исследование легких;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога (у женщин);
- общий анализ крови;
- онкомаркер РЭА, СА 19-9;
- ПЭТ-КТ.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, ангиография, сцинтиграфия костей скелета.

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

- удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

Критерии эффективности лечения:

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

9. Приложения

Приложение 1

Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ЕСОГ

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

Б а л л	О п и с а н и е
0	П а ц и е н т п о л н о с т ь ю а к т и в е н , с п о с о б е н в ы п о л н я т ь в с е , к а к и д о з а б о л е в а н и я (9 0 - 1 0 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
1	П а ц и е н т н е с п о с о б е н в ы п о л н я т ь т я ж е л у ю , н о м о ж е т в ы п о л н я т ь л е г к у ю и л и с и д я ч у ю р а б о т у (н а п р и м е р , л е г к у ю д о м а ш н ю ю и л и к а н ц е л я р с к у ю р а б о т у , 7 0 - 8 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
2	П а ц и е н т л е ч и т с я а м б у л а т о р н о , с п о с о б е н к с а м о о б с л у ж и в а н и ю , н о н е м о ж е т в ы п о л н я т ь р а б о т у . Б о л е е 5 0 % в р е м е н и б о д р с т в о в а н и я п р о в о д и т а к т и в н о - в в е р т и к а л ь н о м п о л о ж е н и и (5 0 - 6 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
3	П а ц и е н т с п о с о б е н л и ш ь к о г р а н и ч е н н о м у с а м о о б с л у ж и в а н и ю , п р о в о д и т в к р е с л е и л и п о с т е л и б о л е е 5 0 % в р е м е н и б о д р с т в о в а н и я (3 0 - 4 0 % п о ш к а л е К а р н о в с к о г о)
4	И н в а л и д , с о в е р ш е н н о н е с п о с о б е н к с а м о о б с л у ж и в а н и ю , п р и к о в а н к

креслу или постели (10-20 % по шкале Карновского)

Приложение 2

Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет

90— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.

80— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания.

70— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.

60— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.

50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.

40— Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.

30— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает.

20 — Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение.

10— Умиравший.

0— Смерть.

10. Список использованной литературы

1. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C., et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical

practice guidelines // Published in 2015 – Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68. eUpdate – 15 March 2019.

2. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. «Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны» (Москва, 20017 г).
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред. Н.И.Переводчиковой (Москва, 2018 г.).
4. Bethesda Handbook of Clinical Oncology (James Abraham, James L.Gulley,Carmen J.Allegra, 2018).
5. Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (Edward Chu, 2016).
6. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology (D.Kelsen et al., 2016).
7. Zu-Yoo Yag et al. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: A systematic review with meta-analyses/ open access available on-line. march 2013. v8 e57528.
8. NCCN guidelines. Pancreatic Adenocarcinom. Version 2.2021 – February, 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
9. Yao JC, et al. Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20-22, 2017; San Francisco, CA. Abstract 159.
10. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCAmutated metastatic pancreatic cancer. [article and supplementary appendix published online ahead of print]. June 2, 2019]. New Engl J Med. 2019. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903387>. Accessed June 2, 2019.
11. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer: phase III POLO trial [presentation]. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 31–June 4, 2019; Chicago, IL.
12. Huang Y, Cai X, Qiu M et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. // Diabetologia. – 2014. – V. 57, N 11. – P. 2261-9.
13. Tempero M., Malafa M., Al-Hawary M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. V. 2.2016. / Published online https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
14. Li JH, He R, Li YM et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg. – 2014. – V. 31, N 4-5. – P. 297-305
15. Daly M., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. V. 2.2017 / Published

online https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

16. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г., Чистякова О.В. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - №9 - С. 13-20
17. Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С. и соавт. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 21, №4 (спецвыпуск 1). – С. 20-25.
18. Liao WC1, Chien KL, Lin YL et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. // Lancet Oncol. – 2013. – V. 14, N 11. – P. 1095-103.
19. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol. 2014 Feb 20;32(6):504-12
20. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P. et al. ESPAC-4: A multicenter, international, openlabel randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006)
21. Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы. – Современная онкология. – 2016. – №1. – С. 20-24.
22. Von Hoff D., Ervin T., Arena F. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nabPaclitaxel plus Gemcitabine. // N Engl J Med – 2013. V. 369. – P. 1691-703.
23. Fogelman D., Sugar E.A., Oliver G. et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. // Cancer Chemother Pharmacol. – 2015. – V. 76, N 3. – P. 489- 98. 30
24. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727–1733.
25. Abrams RA, Lowy AM, O’Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1751–1756.
26. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. Ann Surg Oncol 2013;20:2787–2795.
27. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).

28. <https://www.annalsofoncology.org>

29. Tol J.A. Gouma D.J. Bassi C. et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014; 156: 591-600.
30. Dasari, B. V. et al. Extended versus standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer: meta- analysis of randomized controlled trials. *J. Gastrointestinal Surg.*19, 1725–1732 (2015).
31. Benke M, Farkas N, Hegyi P, Tinusz B, Sarlós P, Eróss B, Szemes K, Vörhendi N, Szakács Z, Szücs Á. Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Levels Cannot Predict the Surgical Resectability of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res*. 2022 May 10;28:1610266. doi: 10.3389/pore.2022.1610266. PMID: 35645620; PMCID: PMC9136945.
32. De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: an analysis of 1500 consecutive cases. *Dig Endosc*. 2018 Nov;30(6):777–784.
33. Verbeke, C. S. et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br. J. Surg*. 93, 1232–1237 (2006).
34. Esposito, I. et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann. Surg. Oncol*. 15, 1651–1660 (2008).
35. Campbell, F. et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology* 55, 277–283 (2009).
36. Huang Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, M. Qiu, и др. // *Diabetologia*. – 2014. – Т. 57. – № 11. – С. 2261-2269.
37. Pandit S. Incidental liver metastasis in pancreatic adenocarcinoma / S. Pandit, H. Samant, K. Kohli, и др. // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2019. – Т. 2019. – № 3.
38. Raimondi S. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview / S. Raimondi, P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2009. – Т. 6. – С. 699.
39. Ansari D. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment / D. Ansari, H. Friess, M. Bauden, и др. // *Oncotarget*. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 6644-6651.
40. 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, и др. // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2012. – Т. 23. – № 11. – С. 2964-2970.
41. Khan M.A.A. Molecular Drivers of Pancreatic Cancer Pathogenesis: Looking Inward to Move Forward / M.A.A. Khan, S. Azim, H. Zubair, и др. // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Т. 18. – № 4. – С. 779.
42. Makohon-Moore A. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective / A. Makohon-Moore, C.A. Iacobuzio-Donahue // *Nature reviews. Cancer*. – 2016. – Т. 16. – № 9. – С. 553-565.
43. Wolpin B.M. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer / B.M. Wolpin, K. Ng, Y. Bao, и др. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the 56 American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2012. – Т. 21. – № 1. – С. 82-91.
44. Pancreatic Cancer Guidelines. Updated: Mar 07, 2019 [Электронный ресурс]. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/280605-guidelines#g2> (дата обращения: 16.12.2019).
45. Базин И. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И. Базин, И. Покатаев. – 2016. – Т. 21. – № 4(спецвыпуск 1). – С. 20-25.
46. Кудашкин Е. Стратегия радикального лечения опухолей периампулярной локализации, осложненных механической желтухой / Е. Кудашкин. – 2012. – Т. 241. – № 8. – С. 77-81.
47. Патютко Ю.И. Гепатопанкреатодуоденальная резекция - есть ли перспективы? / Ю.И. Патютко. – 2011. – № 8. – С. 41-46.
48. Патютко Ю.И. Проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением тела / Ю.И. Патютко. – 2012. – № 2. – С. 70-73.
49. Патютко Ю.И. Резекция сосудов в хирургии рака поджелудочной железы / Ю.И. Патютко. – 2012. – № 3. – С. 21-32.
50. Патютко Ю.И. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы / Ю.И. Патютко. – 2016. – № 9. – С. 13-20.
51. Покатаев И. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И. Покатаев, А. Трякин // *Злокачественные опухоли*. – 2018. – Т. 8. – № 3s2. – С. 401-413.
52. Покатаев И. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы / И. Покатаев, С. Тюляндин. – 2016. – № 1. – С. 20-24.

53. Berk V. XELOX versus FOLFOX4 as Second Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer / V. Berk, N. Ozdemir, M. Ozkan, и др. // *Hepatogastroenterology*. – 2012.
54. Boeck S. Oral Capecitabine in Gemcitabine-Pretreated Patients with Advanced Pancreatic Cancer / S. Boeck, R. Wilkowski, C.J. Bruns, и др. // *Oncology*. – 2007. – Т. 73. – № 3-4. – С. 221-227.
55. Bruera E. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer / E. Bruera, K. Macmillan, N. Kuehn, и др. // *Cancer*. – 1990. – Т. 66. – № 6. – С. 1279-1282.
56. Burch P.A. Phase III Evaluation of Octreotide *versus* Chemotherapy with 5-Fluorouracil or 5-Fluorouracil Plus Leucovorin in Advanced Exocrine Pancreatic Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Study / P.A. Burch, M. Block, G. Schroeder, и др. // *Clinical Cancer Research*. – 2000. – Т. 6. – № 9. – С. 3486.
57. Burris H.A. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. / H.A. Burris, M.J. Moore, J. Andersen, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – Т. 15. – № 6. – С. 2403-2413.
58. CEREDA S. XELIRI or FOLFIRI as Salvage Therapy in Advanced Pancreatic Cancer / S.CEREDA, M. RENI, A. ROGNONE, и др. // *Anticancer Research*. – 2010. – Т. 30. – № 11. – С. 4785-4790.
59. Chung M.J. Multicenter phase II trial of modified FOLFIRINOX in gemcitabine-refractory pancreatic cancer / M.J. Chung, H. Kang, H.G. Kim, и др. // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2018. – Т. 10. – № 12. – С. 505-515.
60. Colucci G. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Single-Agent Gemcitabine As First-Line Treatment of Patients With Advanced Pancreatic Cancer: The GIP-1 Study / G. Colucci, R. Labianca, F. Di Costanzo, и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Т. 28. – № 10. – С. 1645-1651.
61. Ducreux M. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† / M. Ducreux, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, A.Sa. Cuhna, и др. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Т. 26. – № suppl_5. – С. v56-v68.
62. Gaag N.A. van der. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas / N.A. van der Gaag, E.A.J. Rauws, C.H.J. van Eijck, и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Т. 362. – № 2. – С. 129-137.
63. Hulzebos E.H.J. Preoperative Intensive Inspiratory Muscle Training to Prevent Postoperative Pulmonary Complications in High-Risk Patients Undergoing CABG Surgery A Randomized Clinical Trial / E.H.J. Hulzebos, P.J.M. Helders, N.J. Favié, и

др. // JAMA. – 2006. – Т. 296. – № 15. – С. 1851-1857.

64. Inal A. Gemcitabine Alone versus combination of Gemcitabine and Cisplatin for the Treatment of Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic Carcinoma: A Retrospective Analysis of multicenter study (Anatolian Society of Medical Oncology) / A. Inal, F.T. Kos, E. Algin, и др. // Neoplasma. – 2012. – Т. 59. – № 03. – С. 297-301.
65. Jeurnink S.M. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients / S.M. Jeurnink, E.W. Steyerberg, G. van 'T Hof, и др. // Journal of Surgical Oncology. – 2007. – Т. 96. – № 5. – С. 389-396.
66. Khorana A.A. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update / A.A. Khorana, P.B. Mangu, J. Berlin, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Т. 35. – № 20. – С. 2324-2328.
67. Liao W.-C. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis / W.-C. Liao, K.-L. Chien, Y.-L. Lin, и др. // The Lancet Oncology. – 2013. – Т. 14. – № 11. – С. 1095-1103.
68. Louvet C. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial / C. Louvet, R. Labianca, P. Hammel, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Т. 23. – № 15. – С. 3509-3516.
69. Massucco P. Pancreatic Resections after Chemoradiotherapy for Locally Advanced Ductal Adenocarcinoma: Analysis of Perioperative Outcome and Survival / P. Massucco, L. Capussotti, A. Magnino, и др. // Annals of Surgical Oncology. – 2006. – Т. 13. – № 9. – С. 1201-1208.
70. Nagrial A.M. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials / A.M. Nagrial, V.T. Chin, K.M. Sjoquist, и др. // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2015. – Т. 96. – № 3. – С. 483-497.
71. Neoptolemos J.P. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer / J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess, и др. // New England Journal of Medicine. – 2004. – Т. 350. – № 12. – С. 1200-1210.
72. Neoptolemos J.P. Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periapillary Adenocarcinoma: The ESPAC-3 Periapillary Cancer Randomized Trial Adjuvant Therapy and Periapillary Adenocarcinoma / J.P. Neoptolemos, M.J. Moore, T.F. Cox, и др. // JAMA. – 2012. – Т. 308. – № 2. – С. 147-156.
73. Novarino A. Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin as Second-Line Treatment

- for Advanced Pancreatic Cancer / A. Novarino, M.A. Satolli, I. Chiappino, и др. // American Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Т. 32. – № 1.
74. Oettle H. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial / H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus, и др. // JAMA. – 2007. – Т. 297. – № 3. – С. 267-277.
75. Park S.J. Oral chemotherapy as second-line treatment option for gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer with poor performance status. / S.J. Park, M.A. Lee // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Т. 37. – № 4_suppl. – С. 405-405.
76. Silver J.K. Cancer Prehabilitation: An Opportunity to Decrease Treatment-Related Morbidity, Increase Cancer Treatment Options, and Improve Physical and Psychological Health Outcomes / J.K. Silver, J. Baima // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. – 2013. – Т. 92. – № 8.
77. Tan C.R. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics / C.R. Tan, P.M. Yaffee, L.H. Jamil, и др. // Frontiers in Physiology. – 2014. – Т. 5.
78. Tsimopoulou I. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review / I. Tsimopoulou, S. Pasquali, R. Howard, и др. // Annals of Surgical Oncology. – 2015. – Т. 22. – № 13. – С. 4117-4123.
79. Unno M. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). / M. Unno, F. Motoi, Y. Matsuyama, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Т. 37. – № 4_suppl. – С. 189-189.
80. Valle J.W. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study / J.W. Valle, D. Palmer, R. Jackson, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Т. 32. – № 6. – С. 504-512.
81. Van Tienhoven G. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. / G. Van Tienhoven, E. Versteijne, M. Suker, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Т. 36. – № 18_suppl. – С. LBA4002-LBA4002.
82. Wichmann M. A prospective clinical feasibility study for multimodal «fast track» rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery. / M. Wichmann. – 2006. – Т. 85. – № 4. – С. 169-175.
83. Wong G.Y. Effect of Neurolytic Celiac Plexus Block on Pain Relief, Quality of Life, and Survival in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial / G.Y. Wong, D.R. Schroeder, P.E. Carns, и др. // JAMA. – 2004. –

T. 291. – № 9. – С. 1092-1099.

84. Wren S.M. Postoperative Pneumonia-Prevention Program for the Inpatient Surgical Ward / S.M. Wren, M. Martin, J.K. Yoon, и др. // Journal of the American College of Surgeons. – 2010. – Т. 210. – № 4. – С. 491-495.
85. 68. Xiong H.Q. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer / H.Q. Xiong, G.R. Varadhachary, J.C. Blais, и др.// Cancer. – 2008. – Т. 113. – № 8. – С. 2046-2052.
86. 69. Zaanan A. FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study / A. Zaanan, I. Trouilloud, T. Markoutsaki, и др. //BMC cancer. – 2014. – Т. 14. – С. 441.
87. Cartwright T.H. Phase II Study of Oral Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer / T.H. Cartwright, A. Cohn, J.A. Varkey, и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Т. 20. – № 1. – С. 160-164.
88. Chin V. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer / V. Chin, A.Nagriyal, K. Sjoquist, и др. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018.
89. Conroy T. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer / T.Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, и др. // New England Journal of Medicine. – 2018. – Т. 379. –№ 25. – С. 2395-2406.
90. Demols A. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study / A. Demols, M. Peeters, M. Polus, и др. // British Journal of Cancer. – 2006. – Т. 94. – № 4. – С. 481-485.
91. Fathi A.H. Extended Perioperative Antibiotic Coverage in Conjunction with Intraoperative Bile Cultures Decreases Infectious Complications after Pancreaticoduodenectomy / A.H. Fathi, T.Jackson, M. Barati, и др. // HPB Surgery. – 2016. – Т. 2016. – С. 1-6.
92. Gilliland T. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection / T. Gilliland, N. Villafane-Ferriol, K. Shah, и др. // Nutrients. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 243.
93. Hameed M. Pain Management in Pancreatic Cancer / M. Hameed, H. Hameed, M. Erdek // Cancers. – 2010. – Т. 3. – № 1. – С. 43-60.
94. Hijazi Y. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery /Y. Hijazi, U. Gondal, O. Aziz // International Journal of Surgery. – 2017. – Т. 39. – С. 156-162.
95. Isayama H. Gemcitabine and Oxaliplatin Combination Chemotherapy for Patients with Refractory Pancreatic Cancer / H. Isayama, Y. Nakai, K. Yamamoto, и др. // Oncology. – 2011.– Т. 80. – № 1-2. – С. 97-101.

96. Kang S.P. Optimal Second Line Treatment Options for Gemcitabine Refractory Advanced Pancreatic Cancer Patients. Can We Establish Standard of Care with Available Data? / S.P. Kang, M.W. Saif. – С. 8.
97. Kunzmann V. Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial / V. Kunzmann, H. Algül, E. Goekkurt, и др. // *Annals of Oncology*. – 2019. – Т. 30. – № Supplement_5. – С. mdz247.
98. Maire F. Long-term Outcome of Biliary and Duodenal Stents in Palliative Treatment of Patients with Unresectable Adenocarcinoma of the Head of Pancreas / F. Maire, P. Hammel, P. Ponsot, и др. // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Т. 101. – № 4. – С. 735-742.
99. Mita N. Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure / N. Mita, T. Iwashita, S. Uemura, и др. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Т. 8. – № 6. – С. 761.
100. Neoptolemos J.P. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial / J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, C. Bassi, и др. // *JAMA*. – 2010. – Т. 304. – № 10. – С. 1073.
101. Neoptolemos J.P. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / J.P. Neoptolemos, D.H. Palmer, P. Ghaneh, и др. // *The Lancet*. – 2017. – Т. 389. – № 10073. – С. 1011-1024.
102. Pokataev I. Clinical Predictors of Second-Line Chemotherapy Benefit in Patients with Pancreatic Cancer / I. Pokataev. – 2017. – С. 6.
103. Reni M. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial / M. Reni, G. Balzano, S. Zanon, и др. // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Т. 3. – № 6. – С. 413-423.
104. Sangisetty S.L. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures / S.L. Sangisetty // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Т. 4. – № 4. – С. 87.
105. Taher K. Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma with FOLFIRINOX-A Study of Efficacy and Safety in a Saudi Population / K. Taher. – 2019. – С. 5.
106. Takahara N. Pancreatic Cancer With Malignant Ascites: Clinical Features and Outcomes / N. Takahara, H. Isayama, Y. Nakai, и др. // *Pancreas*. – 2015. – С. 1.

107. Tempero M.A. NCCN Guidelines. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2019 / M.A. Tempero, C. Cha, J. Hardacre, и др. – 2018. – С. 155.
108. Tschoep-Lechner K.E. Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer / K.E. Tschoep-Lechner, V. Milani, F. Berger, и др. // International Journal of Hyperthermia. – 2013. –Т. 29. – № 1. – С. 8-16.
109. Viaud J. Gemcitabine as second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study / J. Viaud, C. Brac, P. Artru, и др. // Digestive and Liver Disease. – 2017. – Т. 49. – № 6. – С. 692-696.
110. Von Hoff D.D. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine / D.D. Von Hoff, T. Ervin, F.P. Arena, и др. // New England Journal of Medicine. –2013. – Т. 369. – № 18. – С. 1691-1703.
111. Wolny-Rokicka E. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences / E. Wolny-Rokicka, K. Sutkowski, A. Grządziel, и др. // Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – Т. 4. – № 6. –С. 1088-1092.
112. Yoo C. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer / C. Yoo, J.Y. Hwang, J.-E. Kim, и др. // British Journal of Cancer. – 2009. – Т. 101. – № 10. – С. 1658-1663.
113. Hu Z.I. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations / Z.I. Hu, J. Shia, Z.K. Stadler, и др. // Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2018. – Т. 24. –№ 6. – С. 1326-1336.
114. Kinkead B. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial / B. Kinkead, P.J. Schettler, E.R. Larson, и др. // Cancer. – 2018. – Т. 124. –№ 3. – С. 546-554.
115. Le D.T. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade /D.T. Le, J.N. Durham, K.N. Smith, и др. // Science (New York, N.Y.). – 2017. – Т. 357. –№ 6349. – С. 409-413.
116. Mustian K.M. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis / K.M. Mustian, C.M. Alfano, C. Heckler, и др. //JAMA oncology. – 2017. – Т. 3. – № 7. – С. 961-968.
117. Neuzillet C. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts / C. Neuzillet, O. Hentic, B. Rousseau, и др. // World journal of gastroenterology. – 2012. – Т. 18. – № 33. – С. 4533-4541.
118. Rocha Lino A. da. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on

- FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis / A. da Rocha Lino, C.M. Abrahão, R.M. Brandão, и др. // Journal of gastrointestinal oncology. – 2015. – Т. 6. – № 5. – С. 511-515.
119. Rombouts S.J. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer / S.J. Rombouts, M.S. Walma, J.A. Vogel, и др. // Annals of surgical oncology. – 2016. – Т. 23. – № 13. – С. 4352-4360.
120. Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А. М. Прохоров. — 4-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 1600 с.
121. Профилактика / Лисицын Ю. П., Трофимов В. В. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
122. Профилактика (в медицине) // Большая советская энциклопедия. — М. : Советская энциклопедия, 1969—1978. — (Большая советская энциклопедия : [в 30 т.] / гл. ред. А. М. Прохоров ; 1969—1978).
123. Перейти обратно:1 2 Профилактика // Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов. — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.
124. Полунина Н. В., Пивоваров Ю. П., Милушкина О. Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения Архивная копия от 18 мая 2021 на Wayback Machine / ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, научная статья, DOI: 10.24075/vrgmu.2018.058 // М.: РНИУ им. Пирогова, журнал «Вестник Российского государственного медицинского университета», № 5, 2018 г., С. 5-13. ISSN: 2070-7320
125. Профилактика болезней посредством создания здоровой окружающей среды Архивная копия от 13 ноября 2018 на Wayback Machine // Статья на сайте ВОЗ от марта 2016 года
126. Буренков С. П., Лидов И. П., Сточик А. М. Первичная профилактика // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
127. Статистика санитарная // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.

128. Социальная гигиена // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.
129. А. Б. Полетаев. «Превентивная медицина: введение в проблему» // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. Архивировано 28 октября 2021 года.
130. Депутаты призвали развернуть медицину и сделать превентивной // Статья от 19.09.2017 г. «Медвестник». Р. Шевченко
131. Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» (учебное пособие)./Под ред. В. С. Лучкевича и И. В. Полякова.— СПб,2005
132. Алексеенко С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. ISBN 978-5-91327-352-9. (Текст в электронном виде Архивная копия от 26 января 2021 на Wayback Machine на сайте monographies.ru)
133. Katz. D., Ater. A. "«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»" (PDF). Архивировано (PDF) 27 августа 2010. Дата обращения: 20 июля 2020.
134. Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М. Прохоров. — 4-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 1600 с.
135. Реабилитация в медицине / Турович Е. А., Скобля Е. С. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1984. — Т. 22 : Растворители — Сахаров. — 544 с. : ил.
136. Реабилитация Архивная копия от 12 мая 2022 на Wayback Machine // 10.11.2021 г. Просветительская статья на сайте ВОЗ.
137. Реабилитация больных и инвалидов // Большая российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2017. (Реабилитация больных и инвалидов // Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004—2017, т. 28). — ISBN 978-5-85270-365-1.).
138. Статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016).

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.