



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логанова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы

Л.В. Винокурова, д.м.н.¹, К.А. Лесько, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹, Е.Ю. Тюляева¹, Г.Г. Варванина, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Винокурова Л.В., Лесько К.А., Бордин Д.С. и др. Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-20-26

Обоснование. Рак поджелудочной железы (РПЖ) отличается высокими показателями смертности, что делает его дифференциальную диагностику крайне важной для своевременного лечения. В научной литературе активно обсуждается роль ретинол-связывающего белка 4 (РСБ-4) в патофизиологии воспаления, канцерогенеза и резистентности тканей к инсулину. Использование РСБ-4-диагностического маркера РПЖ требует изучения характера изменений его уровня при РПЖ и хроническом панкреатите (ХП) с учетом его потенциальных колебаний при сахарном диабете (СД).

Цель – изучить изменения уровня РСБ-4 у пациентов с ХП и РПЖ на фоне СД.

Материал и методы. Нами было обследовано 66 больных, 36 мужчин и 30 женщин в возрасте от 27 до 81 года, из них 27 (40,9%) больных РПЖ и 39 (59,1%) больных ХП. СД выявлен у 30 (45,4%) пациентов. Диагноз РПЖ подтвержден морфологически, диагнозы ХП и СД установлены на основании лабораторно-инструментальных данных. Всем пациентам проведено биохимическое исследование крови с оценкой уровня РСБ-4. Результаты проанализированы с помощью дисперсионного анализа ANOVA, теста Краскелла – Уоллиса и медианного теста, рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона (r).

Результаты. Средние значения концентрации РСБ-4 были выше у пациентов с РПЖ и СД. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом пациентов с СД ($r = 0,38$, $p = 0,04$). При этом у пациентов без СД концентрация РСБ-4 не коррелировала с возрастом ($r = -0,06$, $p = 0,7$). Значение медианы концентрации РСБ-4 в группе пациентов с РПЖ было статистически значимо ниже, чем у больных ХП. В обеих группах пациенты не имели СД. Рассчитано пороговое значение концентрации РСБ-4 для РПЖ – 22 нг/мл. В группе пациентов без СД обнаружена отрицательная статистически значимая корреляция между значением РСБ-4 и наличием у них РПЖ ($r = -0,4$, $p = 0,016$).

Заключение. Уменьшение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови ниже уровня общегрупповой медианы (22 нг/мл) может иметь значение для проведения дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП у пациентов, не страдающих СД. Наличие у пациентов СД ограничивает применение РСБ-4 для дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ, что не позволяет использовать его как универсальный маркер РПЖ или ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, ретинол-связывающий белок, сахарный диабет

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от рака и, по прогнозам, к 2030 г. станет третьей ведущей причиной смерти от рака

из-за отсроченной диагностики и медленного прогресса в развитии лечения [1]. Печальный прогноз при этом заболевании обусловлен анатомическими особенностями поджелудочной же-

лезы (ПЖ) – местоположение в брюшинном пространстве затрудняет процесс диагностики, а также поздним развитием симптомов заболевания: РПЖ вызывает симптомы только тогда, когда



опухоль в своем развитии достигла продвинутой стадии и больше не является локально резектабельной [2]. Хронический панкреатит (ХП) как причина развития РПЖ признается многими исследователями. Считается, что риск возникновения РПЖ у больных ХП выше, чем в популяции, в 20 раз, а при наследственном ХП – в 50–60 раз [3, 4]. В связи с этим поиск новых маркеров РПЖ, равно как и дифференциальная диагностика ХП и РПЖ, остается актуальным. Как известно, при любом поражении ПЖ может развиваться ее экзо- и эндокринная недостаточность [5]. Следствием эндокринной недостаточности ПЖ является сахарный диабет (СД) 3С типа [6]. Экзокринная недостаточность ПЖ развивается при дефиците панкреатической липазы и проявляется симптомами мальабсорбции жира и кишечными расстройствами [7, 8], а также рядом клинических маркеров мальнутриции [9]. При экзокринной недостаточности ПЖ наблюдаются изменения нутритивного статуса, лабораторными маркерами которых является снижение концентрации различных веществ, в том числе гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка (РСБ), трансферрина, микроэлементов и жирорастворимых витаминов, а также абсолютного числа лимфоцитов [10–12]. Особое внимание отечественные и зарубежные исследователи в последнее время уделяют одному из маркеров нутритивного статуса – РСБ и возможностям его использования в диагностике заболеваний ПЖ, прежде всего РПЖ. РСБ представляет собой семейство белков, из которого наибольший интерес представляют внутриклеточные РСБ-1 и РСБ-2, интерстициальный РСБ-3 и плазменный РСБ-4 [13, 14]. РСБ-4 синтезируется в гепатоцитах, в меньшей степени в адипоцитах. В плазме крови секретируемый гепатоцитами РСБ-4, будучи связанным с молекулой ретинола, соединяется с крупным гомотетрамером транстиретином (преальбумином) и в таком состоянии транспорти-

руется в ткани. Данный процесс необходим для снижения почечного клиренса РСБ-4 [14, 15]. Помимо непосредственно транспортерной функции РСБ-4 в организме человека многообразны, что отражено в ряде работ. Большинство точек приложения РСБ-4 связаны с процессами воспаления и углеводного обмена. Активно изучается роль РСБ-4 в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца как следствия сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Действие РСБ-4 реализуется через участие в воспалительном процессе в сосудах и усилении пролиферации гладкомышечных клеток, а следовательно, в развитии атеросклеротической бляшки и повышении риска ее разрыва [16, 18]. Однако в крупных популяционных исследованиях окончательного вывода о существовании взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровнем РСБ-4 не сделано [19, 20]. В гастроэнтерологической практике измерение уровня РСБ-4 нашло отражение в оценке нутритивного статуса у пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ [21]. Влияние РСБ-4 на воспаление обсуждается в научной литературе, при этом также получены взаимно противоположные результаты. Показано стимулирующее влияние РСБ-4 на высвобождение интерлейкина (ИЛ) 6 макрофагами и эндотелиоцитами [22, 23]. Однако прямая зависимость между уровнями РСБ-4 и ИЛ-6 выявлена только некоторыми авторами [24]. В то же время в других работах показана обратная связь между уровнями РСБ-4 и ИЛ-6 [25]. Описана положительная корреляционная связь между концентрацией CD68 и ИЛ-8 и уровнем экспрессии РСБ-4 в жировой ткани [23, 26]. Кроме того, Р.М. Moraes-Vieira и J. Norseen и соавт. показали стимулирующее влияние РСБ-4 на продукцию фактора некроза опухоли альфа в Т-клетках и макрофагах [23, 27]. Особенности выделения РСБ-4 почками послужили основанием

для исследования возможностей клиренса в качестве чувствительного маркера поражения проксимальных почечных канальцев, в частности при болезни Фанкони, когда начинают секретироваться с мочой более крупные (72 кДа) комплексы «РСБ-4 – транстиретин» [28]. Новые способы измерения уровня свободного РСБ-4 в моче позволяют применять РСБ-4 в качестве раннего маркера нефропатии у пациентов с СД [29]. При синдроме поликистозных яичников обнаружено повышение уровня РСБ-4 у женщин в возрасте 30 лет и младше. Изменение уровня РСБ-4 у женщин старше 30 лет не зафиксировано. S. Lingaiah и соавт. связывают этот феномен с нарушением обмена триглицеридов, увеличением размеров и функциональной активности адипоцитов, а также с повышением концентрации андрогенов, характерным для синдрома поликистозных яичников [30]. Крайне важно влияние РСБ-4 на формирование инсулинорезистентности, которое реализуется за счет стимуляции глюконеогенеза в печени и ингибирования сигнальных путей инсулина в мышцах [31–33]. По данным литературы, РСБ-4 является одним из медиаторов развития инсулинорезистентности у пациентов с ожирением [34]. Т.Е. Graham и соавт. установили, что уровень РСБ-4 коррелирует с повышением индекса массы тела, уровня триглицеридов плазмы крови и систолического артериального давления и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности [32, 33]. У пациентов, не имеющих избыточной массы тела, ожирения или СД, обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем РСБ-4 и чувствительностью к инсулину. При этом в данной группе не выявлено зависимости между уровнем РСБ-4 и индексом массы тела [35]. В ряде исследований изменения уровня РСБ-4 связывают с развитием различных видов рака, в том числе РПЖ [36, 37]. Связь между изменением уровня РСБ-4 и раз-



витием РПЖ или ХП может быть опосредована через звездчатые клетки стромы поджелудочной железы (ЗКПЖ), которые играют важную роль в патогенезе ХП и РПЖ, при активации регулируя опухолевый рост, метастазирование и влияя на устойчивость опухоли к химиотерапии [38, 39]. ЗКПЖ интенсивно накапливают витамин А благодаря активности внутриклеточной фракции РСБ [40]. Активированные ЗКПЖ экспрессируют рецепторы ретиноевой кислоты, которые взаимодействуют с трансретиноевой кислотой – метаболитом витамина А. Активация рецептора витамина А снижает сократительную способность ЗКПЖ и противодействует их активации, следовательно, снижается риск развития РПЖ и ХП [39].

Актуальность выявления маркеров для ранней диагностики РПЖ обусловлена высокими показателями смертности и низкой

выживаемостью больных [41, 42]. По данным О. Ishikawa и соавт., пятилетняя выживаемость пациентов с опухолями диаметром до 10 мм приближается к 75%, а с опухолями размером от 10–20 мм снижается до 25–30% [43, 44]. Таким образом, добиться значимого продления жизни больных РПЖ можно при диагностике заболевания на первой стадии.

Хроническое воспаление, в частности ХП, может оказывать стимулирующее влияние на развитие РПЖ [45]. Вероятнее всего, это происходит вследствие нарушения внутриклеточных процессов и ремоделирования межклеточного матрикса [45, 46]. По данным крупного многоцентрового исследования, охватившего 22 центра в Японии, кумулятивный риск развития РПЖ у пациентов с ХП через десять лет после установления диагноза составляет 2,6%, а через 25 лет после выявления ХП – 12,2% [38, 47]. Эти данные согласуются с результатами S. Ling и соавт.: при наличии в анамнезе ХП риск развития РПЖ в течение 20 лет возрастает в пять раз [48].

Одним из симптомов РПЖ является СД или нарушение толерантности к глюкозе. В ряде исследований показана связь между СД 2-го типа и повышенным риском развития РПЖ. К возможным механизмам относятся резистентность к инсулину и гиперинсулинемия, которые увеличивают пролиферацию островковых клеток и тем самым способствуют развитию РПЖ, особенно у пациентов старше 50 лет [49, 50].

Целью данной работы было изучение изменений уровня РСБ-4 у пациентов с ХП и РПЖ на фоне СД.

Материал и методы

Нами было обследовано 66 больных, 36 мужчин и 30 женщин в возрасте от 27 до 81 года, из них 27 (40,9%) больных РПЖ и 39 (59,1%) больных ХП. СД выявлен у 30 (45,4%) пациентов. При этом 14 (21,2%) из них страдали РПЖ (средний возраст – 66 ± 7,2 года) и 16 (24,2%) – ХП (средний возраст – 48,2 ± 12,5 года). 36 (54,6%) больных не имели СД, из них

13 (19,7%) больных РПЖ (средний возраст – 63,8 ± 10,7 года) и 23 (34,9%) больных ХП (средний возраст – 51,6 ± 10,1 года).

Диагноз РПЖ подтвержден морфологическими данными, диагноз ХП установлен на основании результатов лабораторно-инструментальных методов исследования.

Всем пациентам проведено биохимическое исследование крови с оценкой уровня РСБ-4. РСБ-4 определяли путем количественного анализа ELISA в сыворотке крови, взятой натощак, с помощью набора Immundiagnostik AG (Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

В рамках статистической обработки полученных данных проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r). Достоверность и значимость межгрупповых различий по уровню концентрации РСБ-4 оценивались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Доверительный интервал (ДИ) составил 95%, различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. В ходе статистического анализа формировались отдельные группы по конкретным признакам, которые сравнивались попарно. Истинность нулевой гипотезы проверялась с помощью теста Краскелла – Уоллиса и медианного теста.

Весь комплекс статистической обработки и визуализации результатов осуществлен при использовании лицензионного программного обеспечения IBM SPSS.

Результаты

Результаты изучения концентрации РСБ-4 в исследованных группах представлены в таблице. Как видим, средняя концентрация выше у пациентов с СД в группе РПЖ. У пациентов с ХП наблюдалась обратная картина: у пациентов с СД средняя концентрация РСБ-4 ниже, чем у пациентов без СД.

Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом пациентов

Результаты определения концентрации РСБ-4 в исследованных группах в зависимости от наличия СД

Группа	Наличие СД	Средняя концентрация РСБ-4, нг/мл
РПЖ, n = 27 (40,9%)	Есть	26,9 ± 11,4
	Нет	17,9 ± 8,8
ХП, n = 39 (59,1%)	Есть	23,0 ± 11,1
	Нет	23,8 ± 13,9

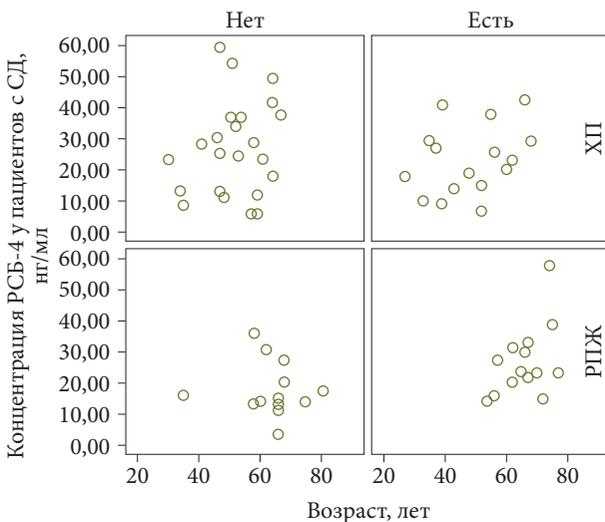


Рис. 1. Точечные графики совместного распределения концентраций РСБ-4 у пациентов с РПЖ и ХП в зависимости от наличия СД. Каждой точке соответствует отдельное наблюдение



с СД ($r = 0,38$, $p = 0,04$). При этом у пациентов без СД концентрация РСБ-4 не коррелировала с возрастом ($r = -0,06$, $p = 0,7$). Описанные изменения уровней концентрации РСБ-4 в зависимости от возраста и наличия РПЖ и СД представлены в виде совмещенных графиков распределения (рис. 1). Показана зависимость распределения значений концентрации РСБ-4 от возраста только у пациентов с СД. При этом наблюдался независимый характер распределения значений концентрации РСБ-4 относительно возраста у пациентов с РПЖ и без СД. Корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом больных ХП независимо от наличия СД не установлена.

Статистически значимые отличия получены при сравнении медиан концентрации РСБ-4 у пациентов с РПЖ (медиана – 15,2 нг/мл) и пациентов с ХП (медиана – 25,3 нг/мл). Пациенты обеих групп не имели СД ($p = 0,037$). На основании полученных данных нами рассчитано пороговое значение концентрации РСБ-4 – 22 нг/мл (рис. 2).

У пациентов без СД обнаружена отрицательная статистически значимая корреляция между уровнем РСБ-4 и наличием РПЖ ($r = -0,4$, $p = 0,016$). Установлена слабая положительная корреляционная связь между концентрацией РСБ-4 и наличием кальцифицирующего панкреатита у пациентов без СД ($r = 0,36$, $p = 0,03$).

Обсуждение

Рак поджелудочной железы является агрессивным злокачественным новообразованием с плохим прогнозом, в связи с чем поиск биохимических маркеров для ранней диагностики этого заболевания крайне актуален. Высокая распространенность и значимость ХП в генезе РПЖ обуславливают необходимость поиска способов дифференциальной диагностики РПЖ на фоне ХП [38].

Ретинол и его метаболиты играют важную роль в патогенезе РПЖ и ХП благодаря активному участию в обменных процессах в ЗКПЖ. Уровень РСБ-4 в сыворотке крови отражает активность

внутриклеточной фракции РСБ, что позволяет использовать его для оценки активности метаболических процессов, в которых участвует витамин А [35].

Мы измеряли уровни РСБ-4 у больных ХП и РПЖ на фоне СД. По нашим данным, средние значения концентрации РСБ-4 были выше у пациентов с СД и РПЖ. В группе ХП среднее значение концентрации РСБ-4 у пациентов СД было ниже, чем у пациентов без СД. Однако при таком подходе к оценке были выявлены только тенденции значимости межгрупповых отличий.

Выявленное нами снижение уровня РСБ-4 у пациентов с РПЖ без СД принципиально согласуется с результатами, полученными В. Włodarczyk и соавт., а также С. Fabris и соавт. [37, 51]. Эти данные находят подтверждение в работе М. Ehmman и соавт., в которой повышения уровня белков молекулярной массой больше 20 кДа у пациентов с РПЖ не обнаружено, а молекулярная масса РСБ-4 составила 21 кДа [52].

Противоположные результаты получены Н.О. El-Mesallamy и соавт. Изучив образцы крови пациентов с РПЖ, исследователи выявили статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня РСБ-4 [36]. Авторы объясняют этот феномен участием РСБ-4 в процессе формирования инсулинорезистентности при панкреатогенном СД, ассоциированном с РПЖ, или со стимуляцией выработки РСБ-4 самой опухолью. После удаления опухоли уровень РСБ-4 снижался [36].

В. Włodarczyk и соавт. не выявили статистически значимых отличий в уровне РСБ-4 между группами пациентов с РПЖ и ХП ($p = 0,88$), а также статистически значимых различий в зависимости от наличия СД [37]. Напротив, в нашем исследовании результаты статистически значимы именно в группе пациентов без СД.

Отсутствие различий между уровнем РСБ-4 у пациентов с РПЖ и ХП, описанное в работе В. Włodarczyk и соавт., можно объяснить одинаковым характером

распространения подкожной и висцеральной жировой ткани в обеих группах, поскольку, по данным N. Kloting и соавт., именно висцеральная жировая ткань продуцирует РСБ-4 наряду с печенью [53].

Кроме того, различия могут быть обусловлены возрастными особенностями: уровень РСБ-4, по данным ряда авторов, зависит от возраста пациента [35]. В нашем исследовании статистически значимых связей между полом и уровнем РСБ-4 не получено, но выявлена положительная корреляция между уровнем РСБ-4 и возрастом пациентов с СД. Опираясь на полученные нами данные, можно предположить, что корреляционные взаимоотношения между концентрацией РСБ-4 и возрастом пациентов с РПЖ связаны не столько с метаболическими изменениями в разных возрастных группах, сколько с особенностями распространенности РПЖ в разных возрастных группах. В нашем исследовании средний возраст пациентов в группе РПЖ был выше ($64,9 \pm 9,0$ года), чем в группе ХП ($50,3 \pm 11,1$ года), что коррелирует со статистическими данными в России и мире [54, 55].

Механизм развития панкреатогенного СД при ХП и РПЖ различен: если в первом случае это осложнение заболевания вследствие разрушения ткани ПЖ, в том числе островков (развитие воспаления, фиброза, кальциноза) [56], то при РПЖ симптом заболевания может быть связан не только с поврежде-

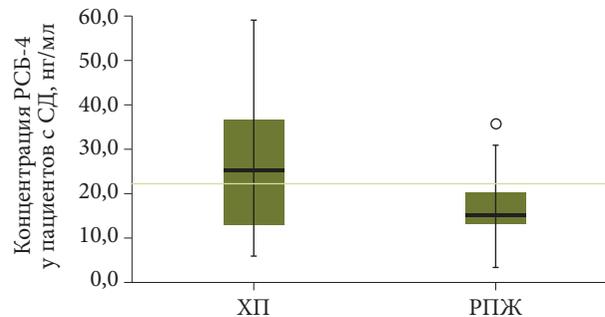


Рис. 2. Диаграмма размаха: результаты медианного теста межгрупповых различий между значениями медианы концентрации РСБ-4 в группах пациентов с РПЖ и ХП, не страдающих СД



нием ПЖ, но и с метаболизмом опухоли и ее влиянием на секрецию панкреатических гормонов, в том числе инсулина [49, 57]. Согласно нашим данным, статистически значимые результаты получены в группах пациентов без СД. Это может быть обусловлено тем, что в нашем исследовании в большинстве случаев СД имел панкреатогенную природу. То есть СД развивался при значительном поражении паренхимы ПЖ на поздних стадиях заболевания. Кроме того, колебания концентрации РСБ-4 у пациентов с СД напрямую связаны с развитием инсулинорезистентности [31], что нивелирует изменения концентрации РСБ-4 у пациентов без СД. Таким образом, можно рассмотреть возможность применения РСБ-4 как одного из маркеров раннего РПЖ.

J.V. Greer и соавт. получили данные о снижении уровня РСБ-4 у пациентов с ХП. Это может объясняться тем, что в исследовании не были выделены пациенты с кальцифицирующим ХП и большая часть обследованных больных не имели кальцификации ПЖ [58]. Выявленная нами тенденция к повышению концентрации РСБ-4 у пациентов с кальцифицирующим ХП и без СД может быть связана с активной ролью ЗКПЖ в генезе фиброзных изменений ПЖ. Важную роль в их активации играет витамин А, что, вероятно, обуславливает повышение активности не только внутриклеточной, но и сывороточной фракции РСБ [40].

Заключение

Значение медианы концентрации РСБ-4 у пациентов с РПЖ статистически значимо ниже, чем

у больных ХП без СД. Значение концентрации РСБ-4 у пациентов с РПЖ и СД имеет статистическую связь с возрастом, что затрудняет интерпретацию уровня РСБ-4 как диагностического маркера.

Таким образом, наличие у пациентов СД ограничивает применение РСБ-4 для дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ, что не позволяет использовать его как универсальный маркер РПЖ или ХП.

У пациентов, не страдающих СД, уменьшение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови ниже значения общегрупповой медианы (22 нг/мл) может иметь значение для проведения дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП.

Полученные нами результаты показывают перспективность дальнейшего изучения РСБ-4 в качестве компонента комплексной диагностики раннего РПЖ. ©

Литература

1. *Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. et al.* Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. № 11. P. 2913–2921.
2. *Mayerle J., Friess H., Buchler M.W. et al.* Up-regulation, nuclear import, and tumor growth stimulation of the adhesion protein p120 in pancreatic cancer // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. № 4. P. 949–960.
3. *Krejs G.J.* Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors // *Dig. Dis.* 2010. Vol. 28. № 2. P. 355–358.
4. *Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M. et al.* Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24. № 3. P. 349–358.
5. *Andren-Sandberg A., Hardt P.D.* Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7–8, 2008 // *JOP.* 2008. Vol. 9. № 4. P. 541–575.
6. *American Diabetes Association.* Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S81–S90.
7. *Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis and malabsorption // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 7. P. 1355–1357.
8. *Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C. et al.* Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 44. P. 7930–7946.
9. *Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N.* Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // *J. Nutritional. Ther.* 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
10. *Dominguez-Muñoz J.E.* Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 34. № 5. P. 349–354.
11. *Хатков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др.* Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: этиология хронического панкреатита и диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // *Дневник казанской медицинской школы.* 2017. № 2 (16). С. 33–38.
12. *Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др.* Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения // *Терапевтический архив.* 2018. № 8. С. 13–26.
13. *Halfon N., Forrest C.B., Lerner R.M. et al.* Handbook of Life Course Health Development [Internet]. Cham (CH): Springer, 2018. P. 375–404, 431–462.
14. *Zabetian-Targhi F., Mahmoudi M.J., Rezaei N., Mahmoudi M.* Retinol binding protein 4 in relation to diet, inflammation, immunity, and cardiovascular diseases // *Adv. Nutr.* 2015. Vol. 6. № 6. P. 748–762.
15. *Prapunpoj P.* Evolutionary changes to transthyretin // *FEBS J.* 2009. Vol. 276. № 19. P. 5329.
16. *Lambadiari V., Kadoglou N.P., Stasinou V. et al.* Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 121.



17. Santanam N., Elitsur Y., Stanek R. et al. Association between retinol binding protein 4 with atherosclerotic markers in obese children // *Minerva Endocrinologica*. 2016. Vol. 41. № 3. P. 291–297.
18. Li F., Xia K., Sheikh M.S.A. et al. Involvement of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation // *Endocrine*. 2015. Vol. 48. № 2. P. 472–482.
19. Sun Q., Kiernan U.A., Shi L. et al. Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the Nurses' Health Study // *Circulation*. 2013. Vol. 127. № 19. P. 1938–1947.
20. Mallat Z., Simon T., Benessiano J. et al. Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 1. P. 255–260.
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 2. С. 72–100.
22. Farjo K.M., Farjo R.A., Halsey S. et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase-and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism // *Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 32. № 24. P. 5103–5115.
23. Norseen J., Hosooka T., Hammarstedt A. et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase-and Toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism // *Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 32. № 10. P. 2010–2019.
24. Solini A., Stea F., Santini E. et al. Adipocytokine levels mark endothelial function in normotensive individuals // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. Vol. 11. ID 103.
25. Erikstrup C., Mortensen O.H., Nielsen A. et al. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 3. P. 204–212.
26. Bobbert P., Weithäuser A., Andres J. et al. Increased plasma retinol binding protein 4 levels in patients with inflammatory cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11. № 12. P. 1163–1168.
27. Moraes-Vieira P.M., Yore M.M., Dwyer P.M. et al. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance // *Cell Metab.* 2014. Vol. 19. № 3. P. 512–526.
28. Norden A.G.W., Lapsley M., Unwin R.J. Urine retinol-binding protein 4: a functional biomarker of the proximal renal tubule // *Adv. Clin. Chem.* 2014. Vol. 63. P. 85–122.
29. Norden A.G.W., Burling K.A., Zeni L., Unwin R.J. A new estimate of the glomerular sieving coefficient for retinol-binding protein 4 suggests it is not freely filtered // *Kidney Int. Rep.* 2019. Vol. 4. № 7. P. 1017–1018.
30. Lingaiah S., Morin-Papunen L., Piltonen T. et al. Serum retinol-binding protein 4 levels in polycystic ovary syndrome // *Endocrine Connections*. 2019. Vol. 8. № 6. P. 709–717.
31. Kowalska I., Straczkowski M., Adamska A. et al. Serum retinol binding protein 4 is related to insulin resistance and nonoxidative glucose metabolism in lean and obese women with normal glucose tolerance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 7. P. 2786–2789.
32. Graham T.E., Wason C.J., Bluher M., Kahn B.B. Shortcomings in methodology complicate measurements of serum retinol binding protein (RBP 4) in insulin-resistant human subject // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 4. P. 814–821.
33. Graham T.E., Yang Q., Bluher M. et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 24. P. 2552–2563.
34. Castillo-Armengol J., Fajas L., Lopez-Mejia I.C. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health // *EMBO Rep.* 2019. Vol. 20. № 9. P. e47903.
35. Gavi S., Stuart L.M., Kelly P. et al. Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 5. P. 1886–1890.
36. El-Mesallamy H.O., Hamdy N.M., Zaghoul A.S., Sallam A.M. Serum retinol binding protein-4 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin are interrelated in pancreatic cancer patients // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012. Vol. 72. № 8. P. 602–607.
37. Wlodarczyk B., Gasiorowska A., Borkowska A., Malecka-Panas E. Evaluation of insulin-like growth factor (IGF-1) and retinol binding protein (RBP-4) levels in patients with newly diagnosed pancreatic adenocarcinoma (PDAC) // *Pancreatology*. 2017. Vol. 17. № 4. P. 623–628.
38. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis // *Tohoku J. Exp. Med.* 2019. Vol. 248. № 4. P. 225–238.
39. Chronopoulos A., Robinson B., Sarper M. et al. Atr mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodelling and inhibit cancer cell invasion // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. № 7. P. 12630.
40. Zhang Y., Yue D., Cheng L. et al. Vitamin A-coupled liposomes carrying TLR4-silencing shRNA induce apoptosis of pancreatic stellate cells and resolution of pancreatic fibrosis // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2018. Vol. 96. № 5. P. 445–458.
41. Chari S.T., Kelly K., Hollingsworth M.A. et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review // *Pancreas*. 2015. Vol. 44. № 5. P. 693–712.
42. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2016. Vol. 66. № 1. P. 7–30.
43. Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S. et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter – collective review of Japanese case reports // *Hepatogastroenterology*. 1999. Vol. 46. № 25. P. 8–15.
44. Kasahara N., Noda H., Kakizawa N. et al. A lack of postoperative complications after pancreatectomy contributes to the long-term survival of patients with pancreatic cancer // *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. № 5. P. 686–694.



45. Wu Y, Antony S, Meitzler J, Doroshov J.H. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers // *Cancer letters*. 2014. Vol. 345. № 2. P. 164–173.
46. Варванина Г.Г., Винокорова Л.В., Смирнова А.В. и др. Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017. № 2. С. 42–48.
47. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T. et al. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis // *Surgery*. 2013. Vol. 153. № 3. P. 357–364.
48. Ling S, Feng T, Ji K. et al. Inflammation to cancer: the molecular biology in the pancreas (review) // *Oncol. Lett*. 2014. Vol. 7. № 6. P. 1747–1754.
49. Weniger M, Honselmann K.C., Liss A.S. The extracellular matrix and pancreatic cancer: a complex relationship // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10. № 9. P. 316.
50. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y. et al. Diagnostic yield of the plasma free amino acid index for pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus // *Pancreatol*. 2019. Vol. 19. № 5. P. 695–698.
51. Fabris C, Piccoli A, Meani A. Study of retinol-binding protein in pancreatic cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 1984. Vol. 108. № 2. P. 227–229.
52. Ehmann M, Felix K, Hartmann D. et al. Identification of potential markers for the detection of pancreatic cancer through comparative serum protein expression profiling // *Pancreas*. 2007. Vol. 34. № 2. P. 205–214.
53. Kloting N, Graham T.E., Berndt J. et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass // *Cell Metab*. 2007. Vol. 6. № 1. P. 79–87.
54. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
55. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin*. 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
56. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 15. С. 92–100.
57. Винокорова Л.В., Варванина Г.Г., Дубцова Е.А. и др. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 42–46.
58. Greer J.B., Greer P, Sandhu B.S. et al. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients // *Nutr. Clin. Pract*. 2019. Vol. 34. № 3. P. 387–399.

Role of Retinol Binding Protein in Patients with Pancreatic Diseases

L.V. Vinokurova, PhD¹, K.A. Lesko, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, Ye.A. Dubtsova, PhD¹, Ye.Yu. Tyulyaeva¹, G.G. Varvanina, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University, Tver

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

Background. Correct differential diagnosis of pancreatic cancer (PC) is extremely important due to high death rate of PC. Retinol-binding protein 4 (RBP-4) is known as a substance implicated in pathophysiology of inflammation, carcinogenesis and insulin resistance. Moreover, RBP-4 is regarded as a diagnostic tumor marker of PC. Unfortunately, there is not enough information concerns RBP-4 rate fluctuations in patients with PC and chronic pancreatitis (CP), especially concerning potential diabetes mellitus (DM) effects on RBP-4 metabolism.

Purpose. To study RBP-4 level fluctuations in patients with PC and CP in diabetes mellitus background.

Material and methods. We obtained data from 66 patients – 36 males and 30 females (age range 27–81 years). There were 27 (40.9%) PC cases and 39 (59.1%) CP cases, also, DM was in 30 (45.4%) patients. PC cases were verified by pathology. CP and DM cases were diagnosed upon radiology and laboratory findings. Serum RBP-4 levels were analyzed in all patients.

Results. Mean serum RBP-4 levels were higher in patients with PC and DM. There was statistically significant positive correlation between serum RBP-4 level and age of patients with DM ($r = 0.38, p = 0.04$). Oppositely, serum RBP-4 level did not correlate with age in patients without DM ($r = -0.06, p = 0.7$). Serum RBP-4 levels in patients without DM were statistically significant lower in patients with PC, than in patients with CP ($p = 0.037$). We calculated cut-off point of serum RBP-4 level – 22 ng/ml. There was statistically significant negative correlation between serum RBP-4 level and PC prevalence in patients without DM ($r = -0.4, p = 0.016$).

Conclusion. Serum RBP-4 level decrease lower than 22 ng/ml can be helpful in PC differential diagnosis with CP in patients without DM. DM limits possibilities of serum RBP-4 level assessment for PC differential diagnosis, thus RBP-4 cannot be universal diagnostic marker either PC or CP.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, retinol binding protein, diabetes mellitus