

Стеатоз поджелудочной железы: гигантский шаг вперед или признание своего невежества

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина², Н. Е. Моногарова³, К. Н. Бородий³, А. В. Юрьева³

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

³Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, терминология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

*Признание своего невежества — великий шаг навстречу знаниям
Бенджамин Дизраэли*

Панкреатология — это чрезвычайно динамично развивающаяся наука, которая тесно сосуществует и взаимодействует с самыми различными отраслями научной мысли. Каждое новое изобретение, будь то открытие природы ультразвука или определение способа измерения жесткости тканей, предоставляет нам доступ все к новым и новым знаниям, которые, с одной стороны, позволяют медикам значительно продвинуться в понимании основ различных, в т. ч. панкреатогенных, заболеваний, разработке новых методов их лечения, а, с другой стороны, подчеркивают крайнюю ограниченность наших первоначальных суждений. Начиная повествование об одном из недавних открытий в панкреатологии — неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ), следует оглянуться всего на десятилетие назад, чтобы осознать, как мало мы знали тогда, и какой значительный прогресс достигнут в этой области уже сейчас.

Клинический случай

Жалобы

В июне 2019 г. на консультативный прием профессора Н. Б. Губергриц обратилась пациентка Г., 69 лет, в прошлом провизор, с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, зябкость, из-за которой на протяжении многих часов вынуждена находиться в постели с грелкой. Особое беспокойство пациентки вызывает прогрессирующее и непреднамеренное снижение массы тела: первоначально, начиная с 2014 г., она теряла по 3 кг в год, однако в течение последних 6 месяцев ее масса уменьшилась на 10 кг. Похудение больная связывает с учащением стула кашицеобразной консистенции (до 4 актов дефекации в сутки), особенно после приема жирной пищи, а также с наличием в каловых массах остатков непереваренной пищи, слизи. Отмечает отеки

нижних конечностей. Аппетит сохранен. Температура тела в пределах нормы.

Анамнез заболевания

Впервые ухудшение своего самочувствия пациентка отметила в 1995 г., когда была диагностирована желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с локализацией конкрементов в желчном пузыре. В 1996 г. выполнена холецистэктомия. Первоначально пациентка чувствовала себя удовлетворительно, однако спустя 15 лет после операции стала отмечать послабление стула, постепенное снижение массы тела, нарастание общей слабости. В 2012 г. впервые отмечено уменьшение уровня фекальной эластазы (ФЭ)-1, появление нейтрального жира в кале. В 2014 г. содержание ФЭ-1 составило 71 мкг/г (норма — выше 200 мкг/г). В этом же году выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости. В ходе исследования отмечены признаки хронического панкреатита (ХП) и выявлены изменения в крючковидном отростке поджелудочной железы (ПЖ), которые врач-рентгенолог рекомендовал дифференцировать между расширением мелких протоков железы и внутрипротоковой папиллярной слизистой неоплазией. Также обнаружено умеренное расширение внепеченочных желчных протоков вследствие постхолецистэктомического синдрома.

В связи с ухудшением состояния (нарастание общей слабости, наличие кашицеобразного стула до 3–4 раз в сутки с остатками непереваренной пищи) пациентка обратилась за медицинской помощью только в 2017 г. При обследовании было зафиксировано резкое снижение сывороточной концентрации панкреатической амилазы до 4 Ед/л (норма — 13–53 Ед/л). В ходе ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного в 2017 и 2018 гг., получены данные о жировой дистрофии печени, диффузных

изменениях ПЖ в виде неоднородности ее структуры, повышения экзогенности, расширения вирсунгианова протока до 2,7 мм.

К 2019 г. уровень ФЭ-1 прогрессивно снизился до 4,1 мкг/г, при копрологическом исследовании в каловых массах определялось большое количество нейтрального жира. Осенью 2018 г. появился стойкий отечный синдром. Диагностирована гипопропротеинемия: в начале 2019 г. уровень общего белка — 59 г/л (норма — 66–87 г/л), к июню этот показатель снизился до 47,8 г/л, концентрация альбумина составила 21,1 г/л (норма — 35–53 г/л).

Анамнез жизни

Пациентка родилась в Латвии, переехала в г. Одесса с мужем в 1972 г. Простудными заболеваниями болела редко. С начала 2000-х гг. зафиксировано повышение артериального давления, появление тахикардии. В 2007 г. впервые отмечено повышение уровня общего холестерина (ОХС) до 5,46 ммоль/л (норма — 3,3–5,2 ммоль/л) при нормальном содержании липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). В последующем уровень ТГ увеличился до 1,91 ммоль/л (норма — 0,45–1,86 ммоль/л). В настоящее время пациентка наблюдается у кардиолога с диагнозом ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадия, гипертоническая болезнь II стадия.

Страдает мочекаменной болезнью с 2005 г. Неоднократно развивались приступы почечной колики, несколько раз проводилась литотрипсия. С 2017 г. отмечено снижение уровня гемоглобина: значения этого показателя не превышали 100 г/л.

Исследование функциональной активности щитовидной железы в 2012 г. не выявило патологических изменений, однако в дальнейшем неоднократно регистрировали снижение уровня трийодтиронина (T_3). В 2018 г. при УЗИ обнаружено узловое образование в правой доле щитовидной железы. В январе 2019 г. концентрация T_3 снизилась до 1,11 пг/мл (при норме более 1,71 пг/мл). Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), тетрайодтиронина, антител к тиреопероксидазе соответствовало нормативным значениям. Пациентка консультирована эндокринологом (см. ниже).

В 2018 г. в ходе планового флюорографического обследования высказано подозрение на наличие в верхней доле правого легкого очаговой тени. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастированием выявлен участок консолидации легочной ткани в S8 правого легкого, требующий сопоставления с клиническими данными и проведения динамического контроля. В январе 2019 г. пациентка консультирована пульмонологом, который установил следующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких, легочная недостаточность (ЛН) I–II степени.

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, вирусные гепатиты, ВИЧ, травмы, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Вредных привычек нет.

Данные объективного обследования на момент обращения (2019 г.)

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Пониженного питания: индекс массы тела — $18,1 \text{ кг/м}^2$ (масса тела 50 кг, рост 166 см). Кожа сухая, тургор снижен; видимые слизистые оболочки чистые. Умеренная бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Следов внебольничных инъекций нет. Ногтевые пластины истончены с трофическими изменениями; волосы тонкие, тусклые. Отеки бедер, голеней и стоп; пастозность передней брюшной стенки, поясницы. Температура тела — $36,5^\circ\text{C}$. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа пальпаторно в размерах не увеличена, безболезненна. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, единичные сухие хрипы. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено. Пульс — 66 ударов в 1 минуту, удовлетворительных свойств, ритмичный. Границы относительной тупости сердца: правая и верхняя в пределах нормы, левая — по левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, систолический шум над всей предсердечной областью. Частота сердечных сокращений — 66 ударов в 1 минуту. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 130 и 85 мм рт. ст. Язык розовый, обложен белым налетом, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки обычных свойств, чувствительны. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Проекция поджелудочной железы безболезненна. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см, нижний край эластичный, гладкий, ровный, безболезненный. Селезенка в положении по Сали не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.

Данные лабораторно-инструментального исследования на момент обращения (2019 г.)

В клиническом анализе крови обращали на себя внимание явления анемии (эритроциты — $3,18 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 90,5 г/л, гематокрит — 28,9%, СОЭ — 22 мм/ч) на фоне сниженного содержания железа в крови — 7,0 мкмоль/л (при норме 9–30 мкмоль/л). Показатели витамина B_{12} и фолиевой кислоты в пределах нормы.

В клиническом анализе мочи патологии не обнаружено.

Копрограмма: нейтральный жир, мышечные волокна, перевариваемая клетчатка выявлены в большом количестве. ФЭ-1 — 6 мкг/г (при норме выше 200 мкг/г), панкреатическая амилаза — 3 Ед/л (при норме 28–100 Ед/л), липаза — 11 Ед/л (при норме

13–60 Ед/л), общий витамин D — 7,6 мг/мл (при норме более 30 мг/мл).

Общий белок — 47,8 г/л (при норме 66–87 г/л), альбумины — 21,1 г/л (при норме 35–53 г/л). Показатели глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего и прямого билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы находились в пределах нормативных значений.

Липидный профиль: ОХС — 6,42 ммоль/л (норма — 3,3–5,2 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности — 0,49 ммоль/л (норма — 0,86–2,28 ммоль/л), ЛПНП — 4,83 ммоль/л (норма — 1,92–4,51 ммоль/л); триглицериды — 1,96 ммоль/л (норма — 0,41–1,8 ммоль/л).

Выявлена гипокальциемия — 2,02 ммоль/л (при норме более 2,2 ммоль/л).

При исследовании функциональной активности щитовидной и паращитовидных желез отмечены явления субклинического гипотиреоза (ТТГ — 4,22 мЕд/л при норме до 4,0 мЕд/л, Т₃ — 2,33 пг/мл при норме 1,71–3,71 пг/мл) и вторичного гиперпаратиреоза (паратгормон — 437 пг/мл при норме 4,7–114 пг/мл).

В ходе дуплексного исследования брюшной аорты и ее ветвей выявлены признаки атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее ветвей, однако симптомов стенозирования и нарушения кровотока не обнаружено.

Проведена контрольная МРТ органов брюшной полости (рис. 1). По сравнению с исследованием от 2014 г. сохранялось небольшое расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков после холецистэктомии. Впервые отмечена отечность стенки антрального отдела желудка, атрофия и диффузный липоматоз паренхимы ПЖ (последняя представлена мелкими островками остаточной ткани железы с массивными включениями жировой ткани). Обнаружены единичные мелкие (до 3 мм) кисты в проекции боковых протоков на уровне тела и хвоста ПЖ. Зафиксирована незначительная отечность околопочечной клетчатки с обеих сторон, несмотря на отсутствие изменений МР-сигнала от паренхимы почек. Небольшое количество свободной жидкости выявлено в перигепатическом пространстве, под левым куполом диафрагмы, минимальное — в левой и правой плевральных полостях.

При проведении эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ) отмечен выраженный стеатоз ПЖ, была выполнена биопсия респектас (рис. 2).

В полученных биоптатах обращали на себя внимание такие изменения, как утрата долькового строения за счет избыточного фиброза перидуктальной ткани и ацинусов, появление в строме белковых преципитатов, очагов липоматоза. Полученные данные подтверждали явления стеатоза ПЖ.

Консультации специалистов

Эндокринолог, осмотревший пациентку, установил следующий диагноз. Узловой зоб, субклинический гипотиреоз. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз (как следствие тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ)). Рекомендовано: контроль уровня кальция, витамина D,

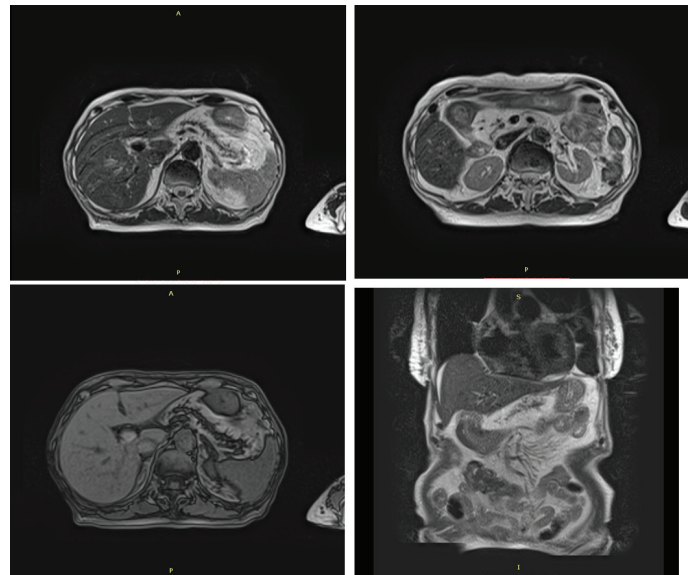


Рис. 1. МРТ-снимки пациентки Г., 69 лет. Объяснение в тексте.

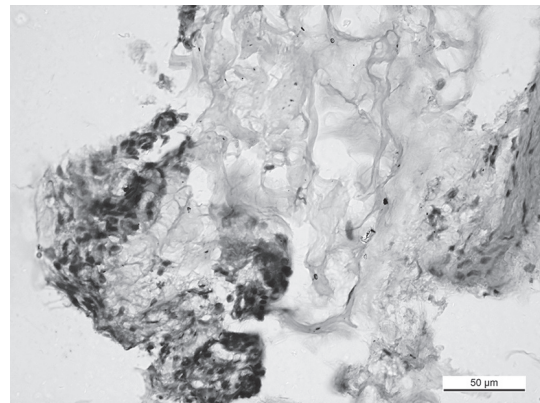


Рис. 2. Гистология биоптатов ПЖ пациентки Г. Окраска гематоксилином и эозином. Объяснение в тексте.

паратгормона, ТТГ, свободного Т₄, УЗИ щитовидной железы. Также рекомендован прием витамина D₃ (D-кап 2000 по 1 капсуле 2 раза в неделю после еды).

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, жизни, объективного обследования, результатов лабораторно-инструментального исследования, консультаций смежных специалистов сформулирован следующий диагноз.

Основной диагноз: диффузный стеатоз поджелудочной железы (возрастная инволюция? муковисцидоз?). Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия в 1996 г. по поводу ЖКБ).

Осложнения: тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы с синдромами мальабсорбции, мальдигестии. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Сопутствующий диагноз: Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадия. Гипертоническая болезнь II стадия. Атеросклероз брюшного отдела аорты. ХОБЛ. Эмфизема легких. ЛН I–II степени. Узловой зоб, субклинический гипотиреоз.

НАЖБПЖ

Выявленная диффузная жировая инфильтрация ПЖ у пациентки в сочетании с имеющейся симптоматикой позволила рассматривать ее в рамках одного из проявлений НАЖБПЖ. ПЖ — это орган, который содержит небольшое количество жировой ткани даже у здоровых людей. Известно, что физиологический процесс старения сопровождается накоплением адипоцитов в ПЖ; подобный процесс происходит у лиц с избыточной массой тела, страдающих метаболическим синдромом (МС), морбидным ожирением [16, 22, 36, 42]. В настоящее время убедительно доказано, что жировая ткань является эндокринологически активным органом, увеличение размеров которого сопровождается развитием провоспалительного состояния вследствие инициации каскада воспалительных реакций, что, в итоге, приводит к поражению органов-мишеней (печень, ПЖ, сердце, сосуды) и предрасполагает к развитию неопластических процессов [16, 22, 36, 42, 45]. Данная патофизиологическая цепочка в печени хорошо исследована и выделена в отдельную нозологическую форму — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), для которой характерна четко выраженная стадийность (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома). Накопление жировой ткани в ПЖ при отсутствии злоупотребления алкоголем, как правило, на фоне МС, получило название НАЖБПЖ [16, 22, 36, 42, 45]. Несмотря на то, что НАЖБПЖ является относительно новой патологией, уже установлено, что ей свойственно прогрессивное течение от простого отложения капель жира в ткани ПЖ (стеатоз, липоматоз) до выраженного воспаления (неалкогольный стеатопанкреатит) с последующей активацией фиброгенеза и формированием фиброза ПЖ [22, 36, 42, 45]. Возможной кульминацией НАЖБПЖ является рак ПЖ [35, 36, 42, 45]. В условиях всемирной эпидемии ожирения НАЖБПЖ называют «панкреатической» манифестацией МС, как НАЖБП — «печеночным» проявлением этого синдрома [35, 36]. Однако стеатоз ПЖ может иметь и другие этиологию и патогенез (см. ниже).

Отечественные специалисты принимают активное участие в изучении НАЖБПЖ. В Украинском Клубе Панкреатологов проблема стеатоза ПЖ разрабатывается около 20 лет [5–8, 13]. Особенности течения НАЖБПЖ также изучались в рамках диссертационных исследований Н. В. Беляевой [3] и О. А. Бондаренко [4]. В тот же период вышли в свет монография и учебное пособие «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» [7, 8]. Большое внимание уделяется изучению стеатоза ПЖ в ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малої НАМН Украины»: одной из первых публикаций по этой проблеме является статья проф. Г. Д. Фадеенко с соавт. [13]. Глубокий анализ особенностей возникновения, прогрессирования стеатоза ПЖ выполнен в монографии «Метаболическая панкреатология» [6]. Значительный вклад в изучение стеатоза ПЖ в рамках МС сделан проф. Т. Н. Христинич [14]. Проблемой стеатоза ПЖ активно занимаются гастроэнтерологи других постсоветских стран (монография «Хронический

панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит» [9]). Особого внимания заслуживает монография «Болезни поджелудочной железы у детей» под редакцией С. В. Бельмера [1], в которой отдельная глава посвящена состоянию ПЖ при ожирении у детей. Позже вышло второе дополненное издание этой монографии [2]. Интересны проводящиеся в настоящее время в Украине исследования стеатоза ПЖ у детей с ожирением [11, 12, 57]. Однако выполняемую авторами чрескожную эластографию ПЖ в мире не считают информативной, т. к. эластография ПЖ должна выполняться при эндоУЗИ, что подчеркивается в фундаментальном руководстве по панкреатологии [18], а также в одной из последних публикаций по эластографии ПЖ [32].

Краткая историческая справка

НАЖБПЖ, впервые описанная в 1933 г. R. F. Ogilvie [40], до сих пор остается малоизученной патологией. Исследуя посмертную морфологию ПЖ, R. F. Ogilvie установил, что содержание жира в ПЖ зависит от конституциональных особенностей: у худощавых людей количество жира в ткани железы не превышает 9%, тогда как у пациентов с ожирением этот показатель возрастает до 17%. В последующих работах описывались состояния и заболевания, сопровождающиеся стеатозом ПЖ: T. Olsen (1978) констатировал увеличение количества адипоцитов в этом органе с возрастом, тогда как B. Stamm (1984) описал жировую трансформацию более чем 25% объема ПЖ у больных сахарным диабетом (СД) и тяжелым атеросклерозом. Несколько позже D. Thirabanasak (2009) описал крайний вариант накопления жира в ПЖ — липоматозную псевдогипертрофию, которая в настоящее время не считается отдельной формой стеатоза ПЖ. Известны особенности накопления жировой ткани в ПЖ в зависимости от возраста: у детей и подростков количество жира возрастает по мере увеличения объема железы, а у взрослых накопление жировой ткани происходит независимо от объема паренхимы ПЖ. В дальнейшем появилась теория о связи стеатоза ПЖ с инсулинорезистентностью (ИР): E. J. Van Geenen et al. предположили, что ИР, усиливая периферический липолиз, увеличивает приток свободных жирных кислот (СЖК) в ПЖ, что способствует развитию стеатоза ПЖ, предшествующего возникновению стеатоза печени [64].

Дефиниции

Количество терминов и определений, использующихся в мировой практике для описания различных стадий НАЖБПЖ, настолько велико, что некоторые ученые считают это «терминологическое многообразие» одной из причин, не позволяющих четко установить распространенность заболевания [36, 42]. Попытки систематизировать имеющиеся определения предпринимали различные исследователи, но M. M. Smits и E. J. van Geenen первые высказали мнение, что термины липоматоз, стеатоз и «жирная» ПЖ являются наиболее общими и могут использоваться для всех вариантов накопления жира в органе, а также предложили новую дефиницию — НАЖБПЖ [54]. В одной из последних работ приводится следующее толкование вышеупомянутых терминов (табл. 1).

Таблица 1

Термины, характеризующие различные стадии НАЖБПЖ (по P. Dite et al., 2020 [22])

Термин	Дефиниция
Стеатоз ПЖ Липоматоз ПЖ «Жирная» ПЖ	Распространенные термины, описывающие накопление жира в ткани ПЖ
Жировое замещение	Гибель ацинарных клеток с последующим замещением их адипоцитами
Жировая инфильтрация	Накопление жира в ткани ПЖ вследствие ожирения
НАЖБПЖ	Накопление жира в ткани ПЖ на фоне ожирения и МС
Неалкогольный стеатопанкреатит	Панкреатит, обусловленный накоплением жира в ткани ПЖ

В настоящее время термин «НАЖБПЖ» используют при формулировке диагноза, тогда как понятие «жировая инфильтрация» применяют для описания патофизиологических процессов, протекающих в ПЖ при накоплении жиров. Для того чтобы окончательно пояснить различия между жировым замещением и жировой инфильтрацией, следует отметить, что в первом случае имеют место необратимые изменения, тогда как во втором можно ожидать обратного развития процесса и регресса клинической симптоматики. Ярким примером обратимости жировой инфильтрации является уменьшение количества жира в ПЖ у больных ожирением на фоне модификации образа жизни, соблюдения рациональной диеты, увеличения физической нагрузки. В то время как коррекция рациона, нормализация массы тела у пациентов с СД 2-го типа не приведет к восстановлению ацинарных клеток и нивелированию жирового замещения. В настоящее время пока окончательно неясно, может ли похудание, стабилизация липидного обмена уменьшить активность воспалительного процесса в ПЖ и купировать проявления неалкогольного стеатопанкреатита.

Эпидемиология

Распространенность, как и другие эпидемиологические показатели НАЖБПЖ, пока окончательно не определены в связи с отсутствием четких диагностических критериев и использованием различных терминов для описания стадий заболевания. Как правило, стеатоз ПЖ является случайной диагностической находкой, которая обнаруживается при

визуализации органов брюшной полости, проводимой по другой причине [16, 22, 36, 42]. Распространенность НАЖБПЖ, по данным разных источников, колеблется в рамках 11–35% [34, 44, 45, 68], при этом наиболее высокая распространенность отмечается у лиц мужского пола, пожилого возраста, с избыточной массой тела и ожирением [16, 22, 36, 44, 45]. В ряде работ подчеркивается тесная взаимосвязь между наличием ультразвуковых признаков НАЖБП и НАЖБПЖ, их сочетание наблюдают в 50–80% случаев [63, 71]. Поэтому НАЖБП относят к факторам риска развития НАЖБПЖ [42, 44], а при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ, необходимо проводить диагностический поиск не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ [22, 36, 44]. Согласно результатам мета-анализа 11 исследований (n=12675), суммарная распространенность НАЖБПЖ составляет 33% (95% доверительный интервал (ДИ) 24–41%) и не зависит от пола и возраста [51].

Учитывая глобальные масштабы неинфекционной эпидемии ожирения (ведь согласно последним статистическим данным, более 30% населения земного шара страдает ожирением, еще 30% имеет признаки МС), следует прогнозировать не только высокую распространенность НАЖБПЖ, но и ожидать наличие при этой патологии значимых клинических проявлений [16, 22, 36, 42, 45].

Этиология и факторы риска

Несмотря на то, что НАЖБПЖ является относительно новой патологией и многие аспекты развития, прогрессирования продолжают активно изучаться, в настоящее время уже определены некоторые причины и условия ее возникновения. Сейчас их принято подразделять на наследственные, метаболические, токсические (табл. 2).

К врожденным заболеваниям, провоцирующим появление стеатоза ПЖ, относят синдром Швахмана — Даймонда (патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующуюся экзокринной недостаточностью ПЖ, гематологическими нарушениями, задержкой роста и костными аномалиями), синдром Йохансона — Близзарда (редкое врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирующее врожденным дефицитом экзокринной функции ПЖ и множественными аномалиями развития), муковисцидоз. Карбоксил-эстерлипаза (лизосомная кислая липаза) гидролизует в двенадцатиперстной кишке жиры, сложные эфиры холестерина и жирорастворимые витамины. Некоторые мутации этого

Таблица 2

Этиологические факторы стеатоза ПЖ (по V. Prachayakul et al., 2015 [43])

Наследственные	Метаболические	Токсическое воздействие	Другие (редкие)
<ul style="list-style-type: none"> Гемохроматоз Муковисцидоз Синдром Швахмана — Даймонда Синдром Йохансона — Близзарда Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы 	<ul style="list-style-type: none"> Ожирение СД Мальнотриция (квашиоркор) 	<ul style="list-style-type: none"> Стероиды Гемцитабин Розиглитазон Алкоголь 	<ul style="list-style-type: none"> Реовирус Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени ВИЧ/ СПИД

фермента ассоциируются со стеатозом и внешне-, внутрисекреторной недостаточностью ПЖ.

Наследственное нарушение обмена железа, известное как гемохроматоз, также сопровождается жировой инфильтрацией ПЖ и развитием экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ. Подобная этиология возникновения стеатоза ПЖ возможна при многочисленных повторных гемотрансфузиях.

Основным этиопатогенетическим фактором жировой инфильтрации ПЖ является ожирение: оно провоцирует инфильтрацию ПЖ адипоцитами, приводя к развитию НАЖБПЖ [22, 36, 42, 44, 45]. Невосполнение стеатоз развивается при крайней степени недоедания — квашиоркоре. Разнообразные токсические воздействия (злоупотребление алкоголем, длительный прием медикаментов) провоцируют инфильтрацию ПЖ СЖК. Наиболее выраженным липогенным потенциалом обладают такие лекарственные средства, как кортикостероиды, розиглитазон (гипогликемический препарат), гемцитабин (препарат неoadъювантной химиотерапии). Явления стеатоза ПЖ описаны также при инфекционных заболеваниях (реовирусная инфекция, вирусный гепатит В, ВИЧ/СПИД) [36, 45].

Некоторые ученые полагают, что к появлению стеатоза ПЖ предрасполагают пожилой возраст, мужской пол, высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, увеличение гликемии натощак, ТГ и ОХС [34]. По данным Т. Milovanovic et al., рост гликемии натощак ($p=0,0052$), ОХС ($p=0,007$), сывороточной концентрации липазы и амилазы ($p=0,014$ и $p=0,024$, соответственно) связан с высоким риском развития тяжелого стеатоза ПЖ; аналогичная зависимость зафиксирована этими учеными между значимым увеличением количества мезентериального жира и тяжелого стеатоза ПЖ ($p=0,013$) [38]. Подтверждена взаимосвязь стеатоза ПЖ со всеми компонентами МС: не только с центральным ожирением, СД, но и стеатозом печени, гипертриглицеридемией [71]. По мнению китайских исследователей, перечисленный список факторов риска развития НАЖБПЖ следует дополнить гормонами жировой ткани, в частности адипонектином ($p<0,05$) [68]. Взаимосвязь между НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивается и во многих других работах: одни исследователи считают, что стеатоз печени предрасполагает к развитию липоматоза ПЖ, другие утверждают, что жировая инфильтрация ПЖ может являться этапом формирования НАЖБП [38, 44, 68].

Доказано, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с индексом массы тела, и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза [36]. При увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности [36].

Патогенез

На протяжении последних десятилетий накоплено множество научных данных, подтверждающих высокую эндокринную активность собственно жировой ткани и внеадипоцитарной ткани. Известно, что адипоциты белого жира накапливают липиды в больших центральных каплях. Под воздействием

активирующих симпатических влияний (во время голодания) адипоциты секретируют различные метаболиты, такие как жирные кислоты, глицерин, лизофосфолипиды [22, 29, 36, 45]. Они контролируют липидный обмен и синтезируют липопротеинлипазу, апо-липопротеин Е, ретинол-связывающий белок-4, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Эндокринная активность адипоцитов обусловлена их способностью синтезировать адипокины [22, 29, 36, 45]. Адипокины представляют собой адипоцит-специфические белки, обладающие гормоноподобной активностью. Адипоцитарные гормоны лептин и адипонектин регулируют поступление пищи, чувство насыщения и голода. Перечень других гормонов, продуцируемых адипоцитами, достаточно обширен: апелин, резистин, висфатин, оментин, ангиопозитин-подобный белок-4 и др. [22, 29]. Адипоциты способствуют росту клеток и васкуляризации, секретируя инсулин-подобный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующие факторы роста, макрофагальный колониестимулирующий фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия, фактор роста гепатоцитов. И это еще не все, они также синтезируют хемокины и цитокины, включая интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18), фактор ингибирования миграции макрофагов, воспалительный белок макрофагов, внося тем самым значительный вклад в поддержание локального вялотекущего воспалительного процесса [22, 28, 35, 44]. Различные факторы активации комплемента и белков острой фазы, ингибитор активатора плазминогена, С-реактивный белок, гаптоглобин, сывороточный амилоид А дополняют перечень секреторной активности адипоцита (рис. 3).

Следствием такой значительной функциональной активности адипоцитов является их разнообразное гуморальное и локальное паракринное воздействие на органы, их функции и метаболический статус всего организма (рис. 3) [29].

При продолжающемся увеличении массы тела, когда способность адипоцитарной ткани накапливать СЖК исчерпывается, избыточное количество жиров откладывается в висцеральных и периферических неадипоцитарных органах [36, 67], таких как мышцы, печень, ПЖ, провоцируя развитие висцерального ожирения. В отличие от адипоцитов, нежировые клетки имеют ограниченные возможности по хранению СЖК [22, 36, 42]. При превышении возможности по накоплению и хранению жиров неадипоцитарные клетки гипертрофируются и инфильтрируются макрофагами, которые впоследствии приобретают провоспалительный М1 фенотип, вызывая вялотекущий воспалительный процесс [36]. Кроме того, неадипоцитарные клетки секретируют большее количество провоспалительных адипокинов (фактор некроза опухоли- α , ИЛ-6, лептин) и меньше противовоспалительных гормонов (адипонектин) [36, 45, 52]. Таким образом, эктопические жировые отложения в сердце, печени, скелетных мышцах, почках, ПЖ, вокруг кровеносных сосудов могут стать причиной резкого роста кардиометаболического риска, т. к. они способны оказывать значительное влияние на метаболизм липидов, активность воспалительного процесса [21,

22, 24]. Установлено, что внутриклеточное накопление неэстерифицированных жирных кислот и ТГ способствует развитию стресса эндоплазматического ретикулаума, разобщению митохондрий, активации окислительного стресса, изменению состава/функции клеточной мембраны, провоцируя тем самым воспаление и гибель клетки. Дисфункция адипоцитарной ткани индуцирует локальный и системный воспалительный ответ с соответствующими клиническими последствиями [16, 21, 22, 24, 36, 42, 45].

Известно, что функциональная активность адипоцитов, локализованных в различных анатомических областях (подкожной жировой клетчатке, периваскулярно, висцеральных органах, почечных синусах) значительно отличается. К сожалению, пока еще нет данных, системно сравнивающих активность панкреатических адипоцитов и жировых клеток других локализаций [29]. На данный момент уже убедительно доказано, что увеличение количества эпикардального жира, стеатоз миокарда predisполагают к развитию мерцательной аритмии и дисфункции желудочков, тогда как избыток периваскулярной жировой ткани способствует возникновению атеросклероза и артериальной гипертензии. НАЖБП признана «печеночным» проявлением МС, а также кардиоваскулярным фактором риска. Есть данные, демонстрирующие способность адипонектина и лептина, секретируемых панкреатическими адипоцитами, влиять на функцию β -клеток ПЖ и секрецию инсулина [29, 36, 42]. Поэтому жировая инфильтрация ПЖ рассматривается в качестве потенциального эндокринного маркера ИР и вероятного показателя, который может использоваться для стратификации кардиоваскулярного риска, неопластического потенциала самой ПЖ [24, 45].

В условиях окислительного стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток (рис. 4). Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин)



Рис. 3. Обзор секреторной активности белой адипоцитарной ткани (по F. Gerst et al., 2019 [29])

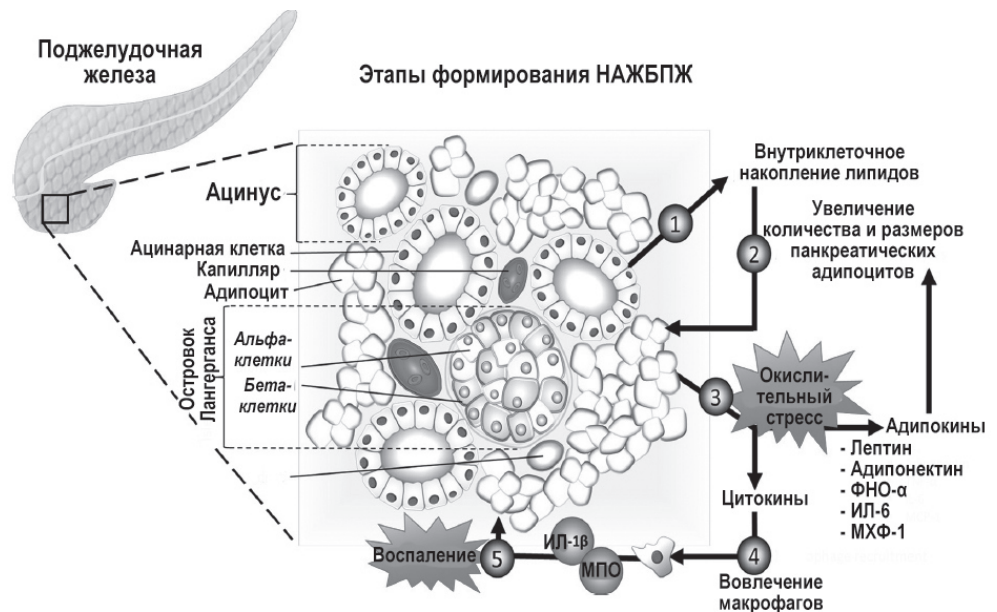


Рис. 4. Патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ (по N. S. Sakai et al., 2018 [47]). Внутриклеточное накопление липидов предшествует росту панкреатических адипоцитов. Развивающийся окислительный стресс сопровождается высвобождением провоспалительных адипокинов и цитокинов, что определяет активацию воспаления и в итоге приводит к развитию дисфункции β -клеток, формированию СД 2-го типа. МПО — миелопероксидаза, МХФ-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1

и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический фактор-1) и снижением продукции противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани [22, 24, 36, 44]. После поступления в паренхиму ПЖ макрофаги в свою очередь начинают синтезировать ИЛ-1 β и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса.

Подобные изменения характерны и для других соматических заболеваний: ожирения, гиперлипидемии, сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП, что подтверждает общность патогенетических механизмов этих нозологических форм и дает основание считать происходящие изменения не локальными, изолированными, а системными.

Такую системность патологического процесса подтверждает теория формирования НАЖБПЖ, предложенная T. Yu et al. [70], подчеркивающая взаимосвязь НАЖБП, ожирения и стеатоза ПЖ (рис. 5). Авторы этой гипотезы подчеркивают первоначальность формирования ИР, гипергликемии, необходимых для развития НАЖБП и НАЖБПЖ, которые возникают на фоне увеличения размеров висцеральной жировой ткани [70]. Перечисленные факторы создают предпосылки для внутриклеточного накопления ТГ в паренхиме ПЖ, гибели β -клеток, их замещения адипоцитами, вторичной гипергликемии и усугубления метаболических нарушений. Установлено, что инфильтрация ПЖ эктопическими адипоцитами вначале приводит к гипертрофии и гиперплазии железы, а затем к развитию ИР и СД 2-го типа [68].

Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которое в свою очередь приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В β -клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (CPT-1) и увеличивается концентрация малонил-коэнзима А (КоА), снижается активность процессов β -окисления и происходит внутриклеточное накопление ТГ. Кроме этого, инсулинорезистентность обуславливает изменение липолиза ТГ

и высвобождение СЖК из висцеральной жировой ткани (ВЖТ), что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на β -клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Более того, адипоцитокينات и СЖК могут усиливать повреждение β -клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (так называемый порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая «порочный круг» нарушенного метаболизма глюкозы.

Резюмируя имеющиеся патофизиологические данные о развитии НАЖБПЖ, N. Shah et al. [48] выделяют следующие этапы естественного течения данной патологии (рис. 6).



Рис. 6. НАЖБПЖ: патогенез и прогрессирование (по N. Shah et al., 2019 [48])

Кроме того, представленная теория естественного течения НАЖБПЖ позволяет предположить, что стеатоз ПЖ предрасполагает к развитию ХП и тяжелому течению последнего, формированию дисфункции β -клеток и возникновению СД 2-го типа, инициации опухолевого роста и зарождению рака ПЖ [24, 36, 42, 45].

Гистологическая картина

С гистологической точки зрения НАЖБПЖ представляет собой гетерогенный процесс, характеризующийся избыточным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с последующим жировым замещением ПЖ. Согласно выдвинутой гипотезе развития НАЖБПЖ, при прогрессировании этой патологии ряд патофизиологических процессов сменяют друг друга, подобно таковому при НАЖБП (обуславливая превращение стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), т. е. стеатоз ПЖ

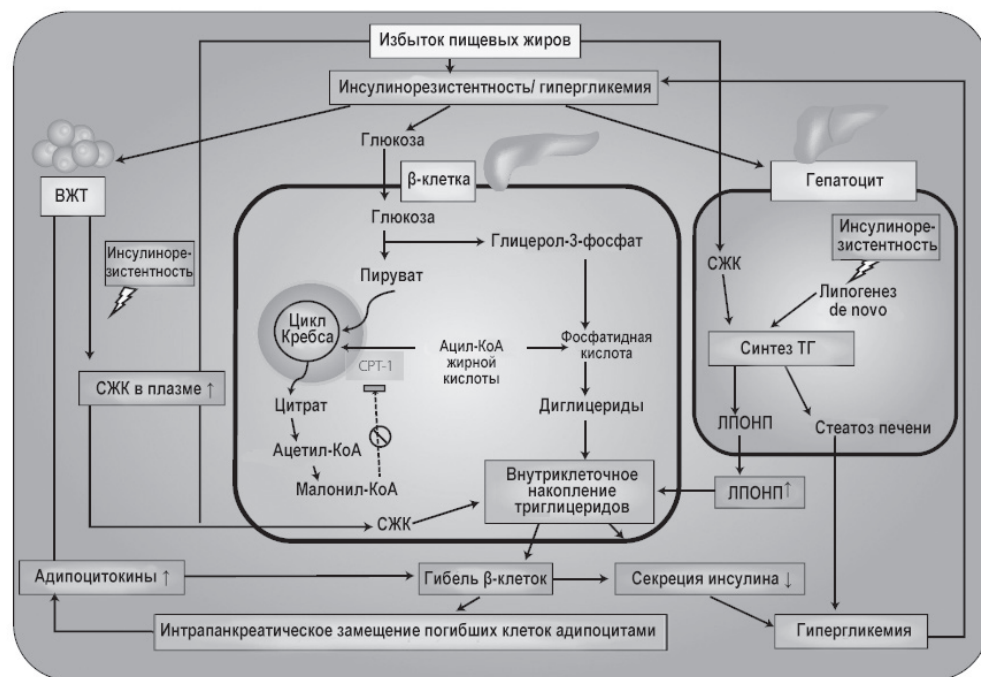


Рис. 5. Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией β -клеток (по T. Yu et al., 2017 [70])

трансформируется в неалкогольный стеатопанкреатит [16, 22, 24, 36, 44, 45].

Несмотря на общность множества патофизиологических процессов, протекающих при НАЖБП и НАЖБПЖ, есть ряд особенностей, отличающих эти нозологические формы. Одно из отличий касается гистологических характеристик. В отличие от стеатоза печени, при котором жир накапливается непосредственно в гепатоцитах, жировая инфильтрация ПЖ происходит с накоплением ТГ исключительно в панкреатических адипоцитах, вне β -клеток [41]. Согласно имеющимся данным, β -клетки ПЖ резистентны к жировой инфильтрации: даже при массивном стеатозе ПЖ островковые клетки (инсулиноциты) не накапливают жир [16, 22, 24, 36]. Но β -клетки чувствительны к липотоксическому действию избытка СЖК, а также к повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при висцеральном ожирении [36, 45, 65]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что экзокринная недостаточность ПЖ может являться первым клиническим проявлением НАЖБПЖ.

В настоящее время описано два гистологических типа адипоцитарной инфильтрации ПЖ. Первый, интралобулярный, характеризуется беспорядочным накоплением жировых включений внутри дольки ПЖ [39]; другой, интерлобулярный, — хаотичным скоплением СЖК между дольками железы, преимущественно периваскулярно (рис. 7). Считается, что второй тип жировой инфильтрации ПЖ встречается наиболее часто и сопровождается вялотекущей воспалительной реакцией, которая активирует механизм ИР в целом ряде органов и тканей [68], что приводит к формированию так называемого «метаболического» фенотипа [62]. Исходя из этих данных, некоторые авторы рассматривают стеатоз ПЖ как ранний маркер ИР [42].

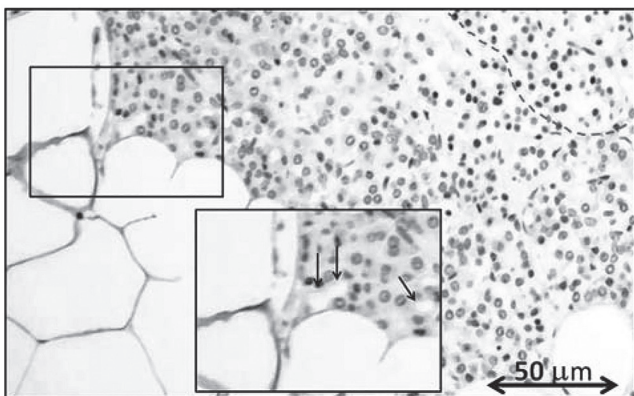


Рис. 7. Иммуногистохимия ПЖ (по S. Majumder et al., 2017 [36]).

Окрашивание пиперилином-1 (коричневый цвет). Вакуоли в панкреатических ацинарных клетках (черные стрелки) и островки (структура, обведенная красной пунктирной линией) не окрашиваются.

Клинические проявления и последствия НАЖБПЖ

Собственно клиника НАЖБПЖ малосимптомна и неспецифична. Пациентов со стеатозом ПЖ редко беспокоит болевой синдром, интенсивность его

значительно уступает таковому при ХП. Учитывая раннее снижение продукции панкреатических ферментов с последующим развитием ВНПЖ, больные НАЖБПЖ могут предъявлять диспептические жалобы, акцентируя внимание врача на вздутие живота, послабление стула, наличие в каловых массах остатков непереваренной пищи. Предположить явления стеатоза ПЖ можно уже в ходе объективного осмотра: увеличение объема талии, выявление избыточной массы тела, морбидного ожирения. Повышение сыровоточной концентрации панкреатических ферментов нетипично для стеатоза ПЖ, поэтому на ранних стадиях НАЖБПЖ содержание панкреатической амилазы, липазы, трипсина будет соответствовать нормативным значениям. Однако могут быть выявлены клиничко-лабораторные признаки МС (повышение артериального давления, гипергликемия, гиперлипидемия (в частности, увеличение концентрации холестерина ЛПОНП, ОХС, ТГ), гиперурикемия) и ВНПЖ (снижение концентрации ФЭ-1). Развитие стеатопанкреатита может сопровождаться изменением клинической симптоматики: усилением болевого синдрома, изменением уровня панкреатических ферментов, прогрессированием ВНПЖ. Следует учитывать, что стеатоз ПЖ может быть следствием другого заболевания ПЖ, течение которого сопровождается жировым замещением, гибелью ацинарной ткани с последующим развитием выраженной ВНПЖ (например, муковисцидоз, алкогольный ХП).

В настоящее время ведутся активные изыскания не только по изучению причин возникновения НАЖБПЖ, но и установлению возможных последствий данной патологии (рис. 8). Представлены убедительные доказательства, подтверждающие способность стеатоза ПЖ не только ухудшать функционирование собственно ПЖ, но и негативно влиять на состояние других органов и систем, усугублять течение других заболеваний.



Рис. 8. Возможные причины и следствия НАЖБПЖ (по B. S. Romana et al., 2018 [45]).

МС, СД и НАЖБП. Согласно определению НАЖБПЖ, это заболевание формируется и протекает на фоне МС, что означает наличие высокой вероятности развития сопутствующего СД 2-го типа, НАЖБП, увеличения кардиоваскулярного риска. Если первоначально эти данные получали, анализируя выводы клинических и экспериментальных исследований, то спустя несколько десятилетий стали доступны результаты метаанализов

и систематических обзоров, подтверждающих данные факты. Приведем некоторые из них. Так, в 2017 г. опубликован систематический обзор и метаанализ 11 исследований, который подтвердил высокую вероятность развития артериальной гипертензии (отношение рисков (ОР) 1,67; 95% ДИ 1,32–2,10; $p < 0,0001$), СД (ОР 2,08; 95% ДИ 1,44–3,00; $p = 0,0001$) и МС (ОР 2,37; 95% ДИ 2,07–2,71; $p < 0,0001$) у больных НАЖБПЖ [51].

В другом широкомасштабном метаанализе (13 исследований, $n = 49\,329$) также зафиксирован высокий риск возникновения МС (ОР 2,25; 95% ДИ 2,00–2,53; $p < 0,0001$; данные 8 исследований), артериальной гипертензии (ОР 1,43; 95% ДИ 1,08–1,90; $p = 0,013$; данные 9 исследований), НАЖБП (ОР 2,49; 95% ДИ 2,06–3,02; $p < 0,0001$; данные 9 исследований), СД (ОР 1,99; 95% ДИ 1,18–3,35; $p = 0,01$; данные 10 исследований), центрального ожирения (ОР 1,91; 95% ДИ 1,67–2,19; $p < 0,0001$; данные 6 исследований) на фоне НАЖБПЖ [19]. Представленные доказательства подтверждают взаимосвязь НАЖБПЖ с высокой вероятностью формирования МС и его компонентов.

В другом метаанализе (17 исследований, $n = 3403$, из которых 284 пациента страдали СД 1-го типа, у 1139 больных диагностирован СД 2-го типа, 1980 участников являлись относительно здоровыми лицами) анализировали размеры и структуру ПЖ (диаметр, площадь, объем, плотность, содержание жировой ткани) по данным УЗИ, КТ, МРТ [27]. Оказалось, что при СД 1-го и 2-го типов объем ПЖ достоверно уменьшается (соответственно $-38,72\text{ см}^3$; 95% ДИ от $-52,25$ до $-25,19$; $p = 0,018$ и $-12,18\text{ см}^3$; 95% ДИ от $-19,1$ до $-5,25$; $p = 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами, но содержание жира в ПЖ увеличивается только при СД 2-го типа ($+2,73\%$; 95% ДИ 0,55–4,91, $p < 0,001$).

Острый панкреатит и ХП. Ранее зависимость между накоплением эктопического жира в ПЖ и развитием острого панкреатита и ХП считалась чрезвычайно сомнительной, а авторы исследований, проводившие изыскания в этом направлении, подвергались жесткой критике. Однако настойчивость ученых и получаемые ими результаты смогли изменить сформировавшееся мнение. Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что ожирение является самостоятельным фактором риска развития острого панкреатита [69], а тяжелое течение острого панкреатита ассоциировано с резким возрастанием риска летального исхода [66]. Вероятно, этот риск усиливается на фоне сопутствующего ожирения, независимо от причины панкреатита. Подобная зависимость между стеатозом ПЖ и развитием острого панкреатита поддерживается другими исследователями [15, 54]. Также было показано, что стеатоз ПЖ усугубляет течение острого панкреатита, предрасполагая к развитию осложнений в послеоперационном периоде, дисфункции ПЖ [16].

Предпосылки к развитию ХП на фоне стеатоза ПЖ отмечены в работе С. Acharya et al. [15]. Совсем недавно опубликовано широкомасштабное исследование, проведенное японскими учеными,

проанализировавшими результаты медицинских осмотров, которые проводились в 2008 г. ($n = 25\,897$) и 2012 г. ($n = 30\,188$) с использованием УЗИ. Стеатоз ПЖ диагностирован у 223 пациентов, отсутствие УЗИ-признаков липоматоза ПЖ зафиксировано у 9710 участников. Вероятность развития ХП на фоне стеатоза ПЖ признана статистически достоверной (ОР 6,85; 95% ДИ 3,68–12,75) [25].

В другой недавно опубликованной работе не только подтверждена взаимосвязь между накоплением СЖК в ПЖ и размерами висцеральной жировой ткани ($r = 0,54$), но и подчеркнута усиление стеатоза ПЖ ($p < 0,001$), увеличение размеров висцерального жира ($p = 0,01$) у больных ХП [60]. Нарастание степени стеатоза ПЖ ($p = 0,03$), размеров висцерального ($p = 0,007$) и подкожного ($p = 0,004$) жирового депо зафиксировано у больных СД 2-го типа [60].

ВНПЖ. Еще одним постулатом, незыблемость которого казалась вечной, являлось утверждение о том, что стеатоз ПЖ не сопровождается развитием ВНПЖ. Однако его непоколебимость пошатнулась под грузом новых данных доказательной медицины. Турецкие ученые, проанализировав содержание ФЭ-1 в кале у пациентов с МРТ-подтвержденным стеатозом ПЖ, установили достоверное снижение этого показателя при липоматозе ПЖ по сравнению с контролем ($319,76 \pm 45,7$ vs $549,31 \pm 69,4$ мкг/г соответственно, $p = 0,003$). Распространенность ВНПЖ у больных стеатозом ПЖ составила 35,5% и достоверно превышала таковую у контрольной группы (12%; $p = 0,042$) [59]. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в степени тяжести, анатомической локализации стеатоза от наличия ВНПЖ ($p = 0,052$, $p = 0,198$ соответственно), но подчеркнули, что стеатоз ПЖ более чем в трети случаев приводит к ВНПЖ [6, 59].

Необходимо отметить работу S. Boga et al. [17], в которой авторы определяли наличие ВНПЖ у больных НАЖБП с признаками стеатоза ПЖ. В этом исследовании приняли участие пациенты с гистологически подтвержденной НАЖБП ($n = 97$) и представители контрольной группы ($n = 50$). Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали, определяя уровень ФЭ-1, а стеатоз печени и ПЖ подтверждали при помощи МРТ-определения протонной плотности жировой фракции (МРТ-ППЖФ) этих органов. Исследователи показали высокую распространенность ВНПЖ (которую констатировали при снижении уровня ФЭ-1 менее 200 мкг/г) у больных НАЖБП по сравнению с контролем (соответственно 22,7% vs 6%; $p = 0,011$). Больные НАЖБП с сопутствующим СД ($n = 35$) несколько чаще страдали ВНПЖ, чем пациенты с НАЖБП, не имевшие подобной эндокринологической патологии (соответственно 25,7% vs 21%; $p = 0,592$). Можно было бы предположить увеличение распространенности ВНПЖ в зависимости от степени прогрессирования НАЖБП и рост этого показателя при НАСГ по сравнению со стеатозом печени. Однако турецкие ученые не подтвердили эту гипотезу: согласно полученным ими данным, распространенность ВНПЖ в группе больных НАСГ ($n = 68$) не отличалась от таковой в группе пациентов, не имевших НАСГ

($p=0,76$). По мнению S. Boga et al., предикторами развития ВНПЖ являются гендерно-возрастные характеристики и наличие СД (отношение шансов (ОШ) 4,892; $p=0,021$) [17]. Исследователи отметили достоверное увеличение средних значений МРТ-ППЖФ ПЖ у больных СД по сравнению с участниками, не имевшими СД (соответственно $13,7 \pm 3,6\%$ vs $8,7 \pm 5,1\%$; $p=0,001$). В то же время значения МРТ-ППЖФ ПЖ у больных НАСГ не отличались от таковых у пациентов без НАСГ ($p=0,95$), при этом средние значения этого показателя достоверно возрастали у лиц с ВНПЖ (соответственно $13,7 \pm 3,4\%$ vs $8,9 \pm 5,2\%$; $p<0,01$). Таким образом, в этом исследовании впервые показана значительная распространенность ВНПЖ у больных НАЖБП независимо от наличия/отсутствия сопутствующего СД, а также подчеркнута зависимость между увеличением степени стеатоза ПЖ и развитием ВНПЖ у больных НАЖБП [17].

Аденокарцинома ПЖ. Множество исследований случай-контроль, когортных исследований подтверждают наличие взаимосвязи между ожирением и увеличением риска развития аденокарциномы ПЖ [61]. Данное утверждение подтверждается результатами нескольких метаанализов. В одном из них показано, что стеатоз ПЖ является единственным статистически значимым фактором риска возникновения рака ПЖ (ОШ 18,027; 95% ДИ 7,288–44,588) [35]. Механизм этой взаимосвязи пояснили N. J. Zyromski et al., связав особенности возникновения рака ПЖ с дисбалансом адипоцитарных гормонов (рис. 9) [73].

В другом метаанализе, основанном на изучении данных 13 исследований ($n=2178$), суммарная распространенность интрапанкреатического отложения жира у больных раком ПЖ или предопухолевыми заболеваниями составила 52% (95% ДИ 38–66%) [56]. Наличие рака/предопухолевых заболеваний ПЖ ассоциировано с достоверным увеличением риска интрапанкреатического отложения жира (ОР 2,78; 95% ДИ 1,56–4,94; $p<0,001$) [54]. Это мнение

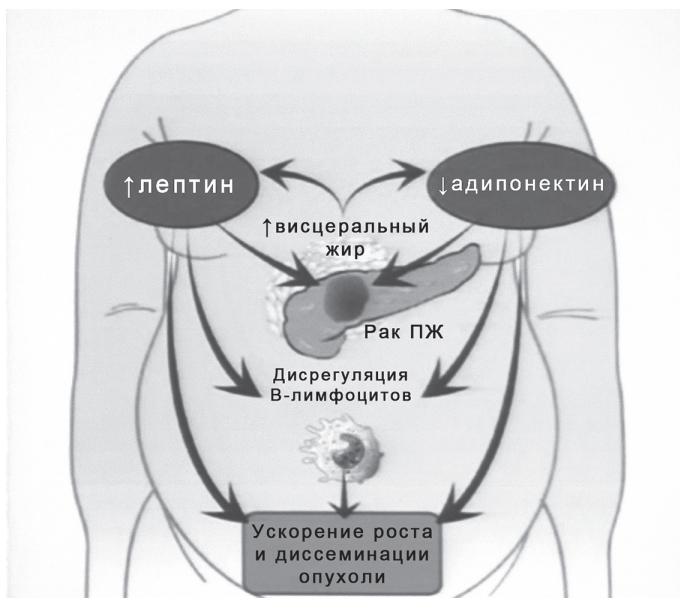


Рис. 9. Механизм возникновения рака ПЖ на фоне морбидного ожирения (по N. J. Zyromski et al., 2011 [73]).

разделяют K. Mandai et al., обследовавшие 400 пациентов при помощи эндоУЗИ [37]. Выявив 23 случая внутрисекреторных папиллярных муцинозных неоплазий, исследователи подтвердили, что стеатоз ПЖ (гиперэхогенная ПЖ) достоверно чаще обнаруживается при опухолях ПЖ по сравнению со здоровыми лицами (91,3% vs 65,2%; $p=0,02$) и ассоциирован с развитием внутрисекреторной папиллярной муцинозной опухоли (ОШ 7,07; 95% ДИ 1,48–33,80; $p=0,01$) [37].

Диагностика

До появления медицинской визуализации стеатоз ПЖ диагностировали только по данным аутопсий или в ходе оперативных вмешательств на ПЖ. С появлением такого широкодоступного метода исследования, как трансабдоминальное УЗИ, возможности прижизненной и неинвазивной диагностики НАЖБПЖ значительно возросли, т. к. чувствительность данного метода в выявлении стеатоза ПЖ варьирует от 37% до 94%, а специфичность составляет 48–100% [11].

Несмотря на отсутствие международных согласительных документов, четко регламентирующих диагностические критерии НАЖБПЖ, в настоящее время используют классификацию A. Smereczynski, K. Kolaczuk [53], согласно которой различают три УЗИ-степени стеатоза ПЖ (рис. 10, табл. 3).

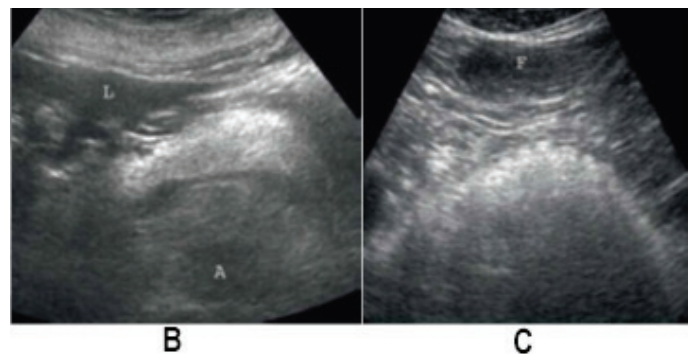
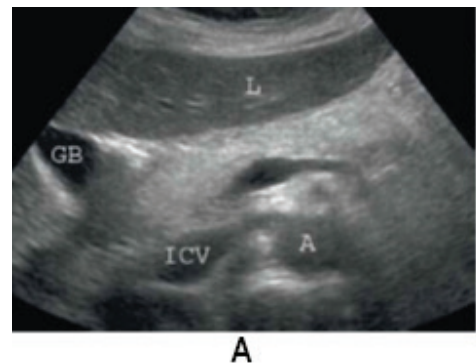


Рис. 10. УЗИ-степени стеатоза ПЖ (по A. Smereczynski et al., 2016 [53]). А — 1-я степень стеатоза ПЖ: эхогенность тела ПЖ сопоставима с таковой ретроперитонеальной клетчатки. В — 2-я степень стеатоза ПЖ: повышение эхогенности тела ПЖ, размытость контура селезеночной вены и других более глубоких структур. С — 3-я степень стеатоза ПЖ: отсутствие визуализации селезеночной вены и других глубже расположенных анатомических структур. L — печень, GB — желчный пузырь, ICV — нижняя полая вена, А — аорта, F — забрюшинная клетчатка.

Таблица 3

УЗИ-классификация НАЖБПЖ (по A. Smereczynski et al., 2016 [53], A. B. Стародубовой с соавт., 2019 [10])

Степени стеатоза ПЖ		
1-я степень	2-я степень	3-я степень
Эхогенность ПЖ равна эхогенности жировой ткани в области верхней брыжеечной артерии. Размеры ПЖ не увеличены, эхогенность равномерно повышена, контур гладкий, хорошо визуализируются селезеночная вена, верхняя брыжеечная артерия и панкреатический проток.	Эхогенность ПЖ повышена на фоне ослабления сигнала в удаленной, дорсальной части железы (сниженная проводимость акустического сигнала, затухание ультразвукового сигнала за задней поверхностью ПЖ), нечеткие края селезеночной вены и протока ПЖ с практически не визуализируемой областью верхней брыжеечной артерии.	Снижение ультразвуковой проводимости ПЖ, волнообразные (извитые) нечеткие контуры. Невозможность визуализации селезеночной вены, области верхней брыжеечной артерии и протока ПЖ.

Однако ретроперитонеальная локализация ПЖ, близкое расположение полых органов (желудок, кишечник) затрудняют ее визуализацию при трансабдоминальном УЗИ и делают чрезвычайно затруднительным получение биоптатов. Также осложняют проведение исследования ожирение и фиброз ПЖ, наличие которых оказывает большое влияние на точность получаемой УЗИ-картины. Большое значение имеет и опытность врача, выполняющего исследование [32].

Хотя УЗИ какое-то время являлось основным методом диагностики НАЖБПЖ, вероятно, в скором будущем врачи будут иметь возможность диагностировать эту патологию по результатам анализа крови. К такому мнению пришли авторы одного метаанализа (17 исследований, $n=11\,967$), которые подчеркивают, что диагностировать стеатоз ПЖ можно при помощи некоторых биологических маркеров, без выполнения дорогостоящих визуализирующих исследований [50]. Данный вывод исследователи сделали, зафиксировав наличие сильной корреляционной связи между возникновением стеатоза ПЖ и уровнем ТГ ($r=0,38$; 95% ДИ 0,31–0,46), ОХС ЛПВП ($r=-0,33$; 95% ДИ от $-0,35$ до $-0,31$), гликозилированного гемоглобина ($r=0,39$; 95% ДИ 0,30–0,48), инсулина ($r=0,38$; 95% ДИ 0,33–0,43), НОМА-IR ($r=0,37$; 95% ДИ 0,30–0,44) [50]. Возможно, в скором времени будет разработана своеобразная диагностическая малоинвазивная панель для диагностики стеатоза ПЖ.

ЭндоУЗИ — уникальный метод эндоскопической диагностики, в ходе которого производится внутрипросветное ультразвуковое сканирование стенок изучаемого органа желудочно-кишечного тракта, а также прилежащих к ним анатомических структур и тканей. Исследование выполняется с помощью специального эхо-эндоскопа, на конце которого имеется не только оптический прибор, но и миниатюрный ультразвуковой датчик. ЭндоУЗИ проводится в непосредственной близости от ПЖ, что позволяет получить более высокое разрешение изображения, лучшую визуализацию, чем при трансабдоминальном УЗИ, а также выполнить эндоскопическую эластометрию и провести пункцию ПЖ.

Эндоскопическое определение жесткости ткани ПЖ превосходит трансабдоминальные методики эластометрии (компрессионную, сдвиговой волны)

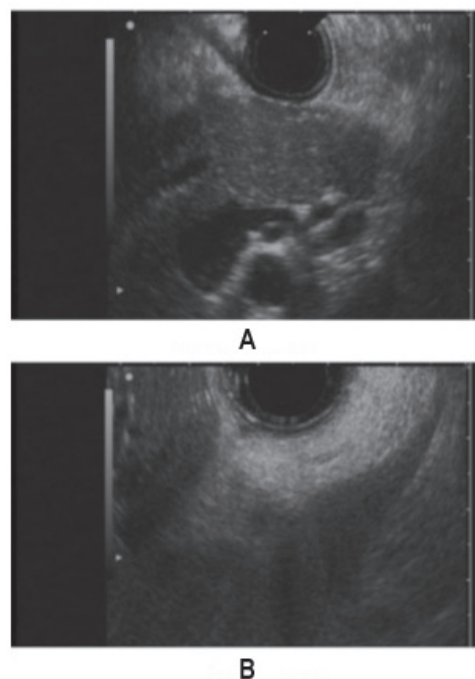


Рис. 11. ЭндоУЗИ при НАЖБПЖ (по N. Shah et al., 2019 [48]). А — неизмененная ПЖ, В — стеатоз ПЖ.

по информативности и качеству получаемой информации [18, 32]. Поэтому во всем мире отдается предпочтение именно эндоскопической эластометрии для подтверждения стеатоза ПЖ [18, 32], несмотря на такой недостаток эндоУЗИ, как инвазивность исследования. В одной из работ, в которой для верификации состояния ПЖ использовали эндоУЗИ, проведение данного исследования позволило подтвердить диагноз НАЖБПЖ (22,5%) у лиц с низким содержанием ФЭ-1 (популярного скринингового теста для оценки ВНПЖ в клинической практике) [49]. Таким образом, эндоУЗИ информативно в определении причины ВНПЖ у большинства пациентов с низким результатом фекального эластазного теста. Этот метод следует широко использовать в клинической практике, т. к. он позволяет контролировать прогрессирование патологического процесса и развитие рака ПЖ. По данным C. Lesmana et al., использовавших эндоУЗИ для скрининга рака ПЖ на протяжении двух лет, возраст, пол, наличие СД, ХП не являются достоверными факторами риска неопластической трансформации, в отличие от стеатоза ПЖ — этот показатель оказался единственным значимым фактором,

ассоциированным с высоким риском рака (ОШ 18,027; 95% ДИ 7,288–44,588) [35]. Данная группа ученых подчеркивает необходимость проведения эндоУЗИ больным НАЖБПЖ с целью раннего обнаружения рака ПЖ [35].

КТ, МРТ позволяют верифицировать накопление СЖК в ПЖ. В ходе КТ можно не только диагностировать стеатоз ПЖ без использования рентгеноконтрастного вещества, но и произвести количественную оценку степени стеатоза (измеряя плотность железы по шкале Хаунсфилда), которая в достаточной степени соответствует данным гистологического исследования [22, 32, 48]. Ограничивает широкое использование КТ для оценки стеатоза ПЖ относительно высокая доза рентгеновского облучения, которую получает обследуемый пациент. МРТ лишена этого недостатка (рис. 12).

Существует несколько протоколов для измерения степени стеатоза ПЖ, а использование МРТ-спектроскопии считается эквивалентным гистологическому исследованию [22, 32, 48]. В настоящее время максимальным пороговым значением для содержания жира в ПЖ считается 6,2%. Этот показатель рассчитан в ходе метаанализа 9 исследований и его целесообразно использовать как в клинической практике, так и при проведении проспективных исследований [50].

Гистологическое исследование является «золотым стандартом» оценки содержания жира в ПЖ. Существует специальная гистологическая классификация липоматоза ПЖ [36]. Однако рутинное проведение биопсии даже в ходе минимально инвазивного эндоУЗИ не является обязательным для подтверждения НАЖБПЖ [22, 32, 48].

Лечение

В настоящее время стандарты диагностики, лечения и ведения больных НАЖБПЖ еще

не разработаны, однако высказываются мнения о целесообразности применения руководств по лечению НАЖБП [16, 36, 42, 44, 45]. Следовательно, схема терапии пациентов со стеатозом ПЖ должна предполагать коррекцию компонентов МС, назначение симптоматических препаратов, проведение заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при развитии ВНПЖ.

Основными рекомендациями для больных НАЖБПЖ являются изменение образа жизни и снижение массы тела на 5–10%, что достаточно для уменьшения степени стеатоза ПЖ и улучшения ее функциональной активности [16, 22, 36, 42, 44, 45, 68]. С этой целью также целесообразно использовать гипокалорийную диету, физические нагрузки, поведенческую терапию, в тяжелых случаях проводить бариатрическое вмешательство [30, 46]. Способность физической нагрузки благотворно влиять на степень ожирения, в т. ч. висцерального и панкреатического, показана в ряде работ. Например, в метаанализе 24 исследований (n=1383) доказано, что выполнение физических упражнений ассоциировано с уменьшением размера висцеральной жировой ткани (–0,21; 95% ДИ от –0,37 до –0,05; p=0,01) [46]. К сожалению, ни в одной из работ, вошедших в метаанализ, не исследовалось влияние повышенной физической нагрузки на степень стеатоза ПЖ, однако авторы подчеркнули превосходство аэробных упражнений (–0,23; 95% ДИ от –0,44 до –0,03; p=0,025) над тренировками с отягощением (–0,13; 95% ДИ от –0,37 до 0,12; p=0,307) в способности уменьшать размеры висцерального жира [46]. В более поздней публикации исследовалось влияние физической нагрузки на содержание жира в ПЖ и функцию β -клеток [30]. Оказалось, что ежедневные тренировки на протяжении двух недель способствуют уменьшению степени стеатоза ПЖ как у здоровых лиц (с 4,4% до 3,6%), так и у пациентов с предиабетом и больных СД 2-го типа (с 8,7% до 6,7%; p=0,036), а также сопровождаются улучшением секреции инсулина [30].

Большой интерес представляют результаты исследований Н. Nonka [31] и В. Gaborit [26], которые продемонстрировали снижение степени тяжести стеатоза ПЖ после выполнения бариатрического вмешательства. Авторы первой работы проанализировали состояние больных морбидным ожирением (n=27) спустя 6 месяцев после проведения бариатрического оперативного вмешательства. Оказалось, что избыточная масса тела сохранилась только у 23% пациентов (p<0,0001), при этом выполненная операция существенно повлияла на метаболизм липидов в ПЖ: через полгода объем жира в ПЖ достоверно снизился (p<0,01), улучшились показатели липидограммы (p<0,05).

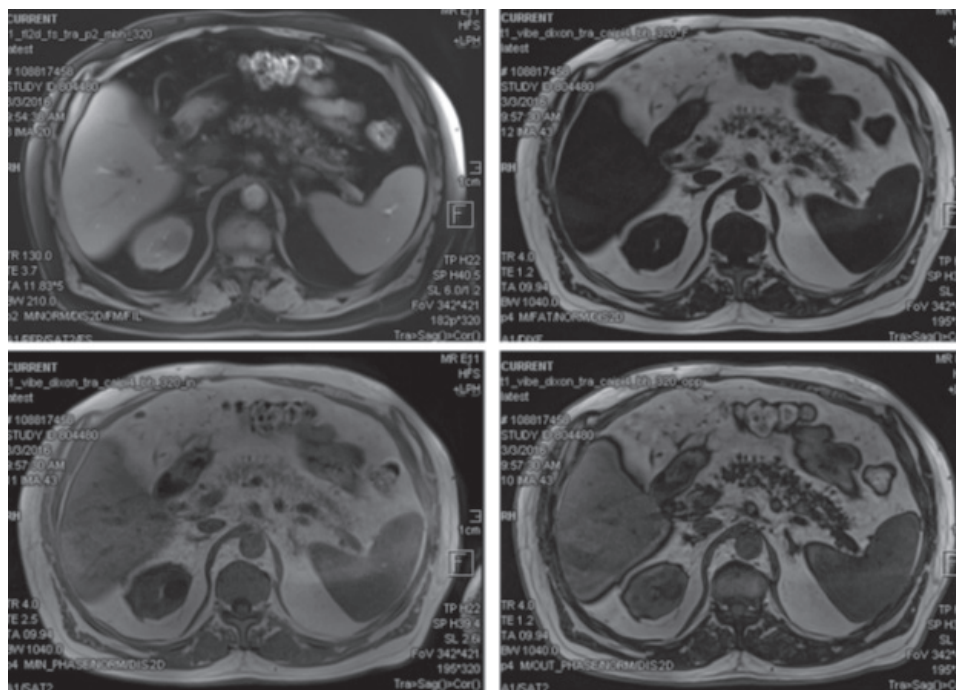


Рис. 12. МРТ пациента со стеатозом ПЖ 3-й степени (по M. Tahtaci et al., 2018 [59]).

Данные изменения оказались взаимосвязаны с улучшением гомеостаза глюкозы, нормализацией функции β -клеток и достижением ремиссии СД [31]. Во второй работе анализировали влияние бариатрической хирургии на размеры эктопической жировой ткани, определяя для этого содержание жира в печени и ПЖ при помощи МРТ, КТ. Оказалось, что размеры жировой ткани в ПЖ у больных СД 2-го типа ($23,8 \pm 3,2\%$) значительно превышали таковые у лиц с ожирением ($14,0 \pm 3,3\%$; $p=0,03$) и худых пациентов ($7,5 \pm 0,9\%$; $p=0,0002$) [26]. Исследователи зафиксировали сильную корреляционную связь между содержанием жира в ПЖ и СД 2-го типа, которая оставалась значимой даже после введения поправки на возраст и пол ($\beta=0,47$; $p=0,004$), объем талии, уровень ТГ, значение индекса НОМА-IR ($\beta=0,32$; $p=0,04$). Наиболее важными предикторами накопления жира в ПЖ оказались СД 2-го типа, содержание олеиновой и мочево́й кислот, ТГ, ингибитора активатора плазминогена-1. Спустя 6 месяцев после выполнения бариатрического вмешательства исследователи констатировали значимое снижение количества жира как в печени ($-51,2 \pm 7,9\%$), так и в ПЖ ($-43,8 \pm 7,0\%$), эти показатели стали практически соответствовать таковым у худых участников исследования [26]. Учитывая уменьшение стеатоза ПЖ и явлений ИР после бариатрической операции, авторы предполагают, что данный вид хирургического вмешательства способствует улучшению функции экзо- и эндокринных клеток ПЖ [26].

Ни один из фармакологических препаратов еще не получил официального одобрения для лечения НАЖБПЖ, но большие надежды возлагаются на метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и тиазолидиндионы. Метформин, пероральный гипогликемический препарат, обладает целым рядом преимуществ, одно из которых — способность нормализовать липидный обмен, уменьшать явления ИР. К сожалению, результаты клинических исследований пока не подтверждают возможность назначения метформина больным НАЖБПЖ. Так, G. Zsori et al. показали, что терапия метформином больных впервые диагностированным СД 2-го типа позволяет уменьшить степень стеатоза печени, но не оказывает достоверного влияния ни на размеры висцеральной жировой ткани, ни на выраженность жировой инфильтрации ПЖ [72].

В эксперименте доказана способность ингибитора ДПП-4 ситаглиптина уменьшать выраженность стеатоза печени [58], однако высказанное предположение о наличии аналогичного действия в отношении ПЖ подтвердилось лишь частично — подобный эффект зафиксирован в нескольких небольших работах, выполненных в 2010 г., и, как правило, при комбинации его с другими препаратами (телмисартан, метформин) [55]. Троглитазон, первый тиазолидиндион, продемонстрировавший в экспериментальных работах способность снижать выраженность жировой инфильтрации ПЖ, запрещен к применению в США и Европе в связи с наличием значимых побочных эффектов, в т. ч. острой печеночной недостаточности [22, 36, 42, 45]. В настоящее

время исследуются терапевтические возможности других препаратов (бетаин, урсодезоксихолевая кислота, L-карнитин и др.).

Несмотря на отсутствие однозначности в отношении фармакотерапии НАЖБПЖ, существуют четкие рекомендации по коррекции ВНПЖ, в т. ч. возникшей на фоне стеатоза ПЖ. Распространенность ВНПЖ в общей популяции окончательно не определена. Наиболее часто она возникает при заболеваниях ПЖ, поэтому патология ПЖ считается основной причиной возникновения ВНПЖ. Однако, поскольку функция и секреция ПЖ не являются полностью тождественными понятиями, ВНПЖ может возникать на фоне внепанкреатической патологии, влияющей на различные регуляторные сигналы и/или изменяющей сложные взаимодействия между липазой, пищевым комком, соком двенадцатиперстной кишки (табл. 4).

Основываясь на вышеизложенных данных, в перечень заболеваний ПЖ, сопровождающихся развитием ВНПЖ, можно смело внести НАЖБПЖ, а спектр внепанкреатической патологии расширить за счет ожирения, как центрального, так и висцерального. Диагностика ВНПЖ, возникающей как при патологии ПЖ, так и на фоне сопутствующих заболеваний, остается неизменной. С этой целью определяют ФЭ-1, сывороточный трипсиноген, фекальный химо-трипсин, проводят дыхательные тесты, определяют коэффициент абсорбции жира, в ряде случаев прибегают к проведению прямых панкреатических тестов.

Коррекция ВНПЖ при стеатозе ПЖ осуществляется согласно современным принципам ЗФТ, основополагающую роль в которой отводят использованию ферментных препаратов, содержащих достаточное количество липазы. Высокая чувствительность последней к кислому содержимому желудка, быстрая деградация при протеолизе определяют необходимость назначения современных ферментных препаратов, обладающих специальным покрытием в виде рН-чувствительных минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой для защиты липазы от денатурации соляной кислотой. Еще в 2010 г. ферментный препарат Креон®, минимикросферы которого характеризуются замедленным высвобождением ферментов в дуоденальном просвете, а капсулы растворяются в желудке, первым получил одобрение FDA для терапевтического применения с целью коррекции ВНПЖ. Оптимальный размер минимикросфер Креон® (до 1,2 мм) гарантирует его одновременную эвакуацию из желудка вместе с химусом, беспрепятственное прохождение пилоруса и поступление в двенадцатиперстную кишку в составе пищевого комка [20, 33]. Высокая рН в начальных отделах тонкой кишки является пусковым фактором для растворения кислотоустойчивого кишечного покрытия и высвобождения ферментов в оптимальном месте, физиологически предназначенном для пищеварения, всасывания полезных нутриентов. Перечисленные особенности минимикросферического ферментного препарата (Креон®) выгодно отличают его от других лекарственных средств, выпускаемых в виде минитаблеток или минимикросфер [20, 23, 28, 33].

Таблица 4

Распространенность ВНПЖ при различных заболеваниях (по G. Capurso et al., 2019 [20])

ВНПЖ при заболеваниях ПЖ		ВНПЖ при экстрапанкреатической патологии	
Нозологическая форма	Распространенность, ассоциированные факторы	Нозологическая форма	Распространенность, ассоциированные факторы
Хронический панкреатит	30–90% Длительность заболевания, алкогольная этиология, массивная кальцификация, обструкция протока	СД 1-го типа	30–50%. Высокая потребность в инсулине, неудовлетворительный контроль над гликемией, раннее начало заболевания
Острый панкреатит	15–20% при легком течении, 30–40% в тяжелых случаях. Массивный некроз, алкогольная этиология	СД 2-го типа	20–30%. Потребность в инсулине, неудовлетворительный контроль над гликемией, длительность заболевания
Аутоиммунный панкреатит	30–60% Массивное поражение/кальцификация	Воспалительные заболевания кишечника	10% при язвенном колите, 4% при болезни Крона, обострение и большая длительность заболевания, перенесенные оперативные вмешательства
Нерезектабельный рак ПЖ	20–60% Локализация в головке ПЖ, большой размер опухоли, обструкция протока, сопутствующий ХП	Целиакия	5–80%. Несоблюдение аглютенной диеты
Доброкачественные опухоли ПЖ	30–60% Локализация в головке ПЖ, большой размер опухоли, обструкция протока, сопутствующий ХП	ВИЧ	10–50%. Ретровирусная терапия
Муковисцидоз	80–90% Мутации <i>CFTR</i> I, II, III, VI классов	Оперативное вмешательство на органах ЖКТ	40–80% при тотальной/субтотальной гастрэктомии, 18% при эзофагэктомии. Денервация
Синдром Швахмана — Даймонда	80–90%	Старение	15–30%. Возраст >80 лет
		Курение	10–20%. Употребление алкоголя

Доказательная база эффективности последних в коррекции ВНПЖ имеется, но она значительно уступает таковой препарату Креон® [23, 28].

Залогом эффективного купирования явлений ВНПЖ является не только применение оптимального ферментного препарата, но и назначение его в необходимой, правильно подобранной дозировке. Согласно действующим европейским рекомендациям, целью ЗФТ является нормализация состояния питания и нивелирование симптомов ВНПЖ, поэтому правильная дозировка ферментного препарата — это та доза, которая помогает достичь указанной цели [23]. Европейские эксперты рекомендуют начинать лечение с 25 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи, а во время перекуса принимать 20 000 ЕД липазы [23]. Такие дозировки помогают увеличить усвоение жира при доброкачественных заболеваниях (например, ХП) без сопутствующего изменения скорости желудочно-кишечного транзита. При недостаточной клинической эффективности начальных доз предусматривается возможность двух-трехкратного увеличения дозы ферментного препарата, исходя из потребностей пациента и ответа на ранее проводившуюся ЗФТ. Длительная ЗФТ даже с использованием высоких суточных доз (72 000 ЕД

на один прием) доказала свою безопасность и хорошую переносимость [20, 23, 28, 33].

Заключительный диагноз и тактика ведения пациентки Г.

Дифференциальная диагностика. С целью исключения муковисцидоза пациентка консультирована генетиком, который, учитывая очень низкие показатели ФЭ-1, стеаторею, данные КТ органов грудной клетки и МРТ органов брюшной полости, рекомендовал троекратное определение хлоридов пота, двукратное проведение пробы Швахмана. Содержание хлоридов в поте соответствовало нормативным значениям — 15,1 мэкв/л (при норме 10–60 мэкв/л), результаты пробы Швахмана подтвердили ВНПЖ (отсутствие просветления на поверхности рентгенологической пленки зафиксировано в разведении 1:40). Дополнительно проведено генетическое исследование липидного обмена: пациентка оказалась носительницей гетерозиготной мутации Pro/Ala гена *PPAR γ* , кодирующего ядерный рецептор γ , активация которого индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза. Пациенты с данной мутацией предрасположены к ожирению, но по сравнению с носителями других аллелей гена *PPAR γ* легче снижают массу тела.

Учитывая полученные данные, заключительный диагноз трансформирован следующим образом:

Основной диагноз: диффузный стеатоз поджелудочной железы 2-й степени. Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия в 1996 г. по поводу ЖКБ).

Осложнения: тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы с синдромами мальабсорбции, мальдигестии. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Сопутствующий диагноз: неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадия. Гипертоническая болезнь II стадия. Атеросклероз брюшного отдела аорты. ХОБЛ. Эмфизема легких. ЛН I–II степени. Узловой зоб, субклинический гипотиреоз.

Пациентке рекомендовано придерживаться здорового питания, выполнять назначения смежных специалистов. Назначена ЗФТ с применением препарата Креон® в дозе 75 000 ЕД с основными приемами пищи 3 раза в сутки, 25 000 ЕД на промежуточный прием пищи 2 раза в сутки. Принимая во внимание возраст пациентки и наличие коморбидных заболеваний, вероятность значимой модификации образа жизни и увеличения физической нагрузки маловероятна. На фоне длительной ЗФТ пациентка отметила улучшение общего самочувствия, появление регулярного однократного оформленного стула без патологических примесей. Прием препарата Креон® сопровождался уменьшением отека синдрома: исходно отеки локализовались симметрично на нижних конечностях, передней брюшной стенке, при проведении ЗФТ сохранилась только пастозность голеней. Масса тела пациентки за последний месяц увеличилась на 5 кг. Несмотря на сохраняющиеся явления анемии (гемоглобин — 102 г/л), отмечено значимое повышение уровня общего белка — 65,1 г/л. В настоящее время пациентка продолжает следовать сформулированным рекомендациям и находится под пристальным врачебным наблюдением, учитывая вероятность неопластической трансформации стеатоза ПЖ.

Завершая наше повествование, процитируем слова великого ученого С. И. Вавилова: «Когда наука достигает какой-либо вершины, с нее открывается обширная перспектива дальнейшего пути к новым вершинам, открываются новые дороги, по которым

наука пойдет дальше». Будущие экспериментальные и клинические исследования принесут нам новые знания о стеатозе ПЖ, дадут основания для разработки практических рекомендаций по лечению и ведению больных НАЖБПЖ. Нам же остается только резюмировать имеющиеся сведения про НАЖБПЖ, представленные в данной статье (табл. 5).

Таблица 5

Ключевые положения
НАЖБПЖ — относительно новое, но, вероятно, широко распространенное заболевание, которое еще не выделено в самостоятельную нозологическую форму.
НАЖБПЖ можно расценивать как «панкреатическое» проявление МС.
НАЖБПЖ имеет четко выраженную стадийность течения от стеатоза ПЖ к стеатопанкреатиту с последующей возможной трансформацией в рак ПЖ.
Стеатоз ПЖ не просто констатирует факт накопления липидов в ткани ПЖ, эта патология имеет различные метаболические последствия (ИР, СД 2-го типа, НАЖБП) и ассоциирована с развитием и прогрессированием тяжелых заболеваний ПЖ (ХП, рак ПЖ).
НАЖБПЖ достаточно легко диагностировать при помощи визуализирующих методов исследования: трансабдоминального УЗИ, эндоУЗИ, МРТ, КТ. Информативность эндоскопической эластометрии в диагностике НАЖБПЖ превосходит таковую трансабдоминального определения жесткости ПЖ.
Стандарты ведения больных НАЖБПЖ еще не разработаны, основополагающими лечебными рекомендациями в настоящее время являются модификация образа жизни, снижение массы тела, увеличение физической нагрузки. Многообещающие результаты продемонстрировали бариатрические вмешательства; фармакологические способы коррекции стеатоза ПЖ продолжают изучаться.
Течение НАЖБПЖ сопровождается развитием ВПЖ, для коррекции которой необходимо назначить ЗФТ. Наиболее оптимальным является использование минимикросферических ферментных препаратов (Креон®), высокая эффективность и безопасность которых подтверждены многочисленными исследованиями.

Литература:

1. Бельмер С. В. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: Медпрактика-М, 2015. 452 с.
2. Бельмер С. В. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: Медпрактика-М, 2019. 528 с.
3. Беляева Н. В. Оптимізація діагностики і лікування хронічного біліарного панкреатиту у хворих з ожирінням [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Беляєва Н. В.; ДЗ «Луган. держ. мед. ун-т». Луганськ, 2011. 24 с.
4. Бондаренко О. О. Патогенез, клініка, діагностика та лікування хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння з інсулінорезистентністю [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Бондаренко О. О.; Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького. Тернопіль, 2015. 42 с.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В., Рахметова В. С. Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году? Вестник Клуба Панкреатологов. 2020. № 2. С. 18–31.
6. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. 464 с.

7. Губергриц Н. Б., Бондаренко О. А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: терминология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение : уч.-метод. пособие. К.: РПХ «ФЕРЗЬ», 2012. 54 с.
8. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н., Бондаренко О. А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: Лебедь, 2013. 236 с.
9. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. М.: Литтерра, 2014. 240 с.
10. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н., Вараева Ю. Р., Красилов А. А. Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2019. № 4. С. 30–33.
11. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю. Стеатоз підшлункової залози в дітей. Частина 1. Етіологія, епідеміологія та патогенез. *Гастроентерологія*. 2017. Вип. 51, № 1. С. 46–55.
12. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю. Стеатоз підшлункової залози в дітей. Частина 2. Фактори ризику, можливості діагностики та лікування. *Гастроентерологія*. 2017. Вип. 51, № 2. С. 144–151.
13. Фадеенко Г. Д., Просолонко К. А., Дубров К. Ю. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2010. № 1. С. 21–25.
14. Христич Т. Н., Пишак В. П., Кендзерская Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы: Медуниверситет, 2006. 280 с.
15. Acharya C., Navina S., Singh V. P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, No 5. P. 403–408.
16. Alempijevic T., Dragasevic S., Zec S., Popovic D., Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad. Med. J.* 2017. Vol. 93, No 1098. P. 226–230.
17. Boga S., Koksai A. R., Sen I., Yeniay M. K., Yilmaz Ozguren M. B., Serin E., Erturk S. M., Alkim H., Alkim C. Liver and pancreas: “Castor and Pollux” regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2020. Ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.04.020>
18. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (eds). The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
19. Bi Y., Wang J. L., Li M. L., Zhou J., Sun X. L. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. Vol. 35, No 5. P e3142.
20. Capurso G., Traini M., Piciucchi M., Signoretti M., Arcidiacono P. G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 129–139.
21. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
22. Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandzic P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.* 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
23. Dominguez-Munoz J. E., Drewes A. M., Lindkvist B. et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis [published correction appears in *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 148. Okhlobystin A. V. [corrected to Okhlobystin A. V.]. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 8. P. 847–854.
24. Ferrara D., Montecucco F., Dallegrì F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J. Cell Physiol.* 2019. Vol. 234, No 12. P. 21630–21641.
25. Fujii M., Ohno Y., Yamada M., Kamada Y., Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ. Health Prev. Med.* 2019. Vol. 24, No 1. P. 10.
26. Gaborit B., Abdesselam I., Kober F. et al. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015. Vol. 39, No 3. P. 480–487.
27. Garcia T. S., Rech T. H., Leitao C. B. Pancreatic size and fat content in diabetes: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No 7.
28. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No 3. P. 322–339.
29. Gerst F., Wagner R., Oquendo M. B., Siegel-Axel D., Fritsche A., Heni M., Staiger H., Haring H. U., Ullrich S. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol. Metab.* 2019. Vol. 25. P. 1–10.
30. Heiskanen M. A., Motiani K. K., Mari A. et al. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61, No 8. P. 1817–1828.
31. Honka H., Koffert J., Hannukainen J. C. et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, No 5. P. 2015–2023.
32. Huang C., Lin C. K., Lee T. H., Liang Y. J. Pancreatic fibrosis and chronic pancreatitis: mini-review of non-histologic diagnosis for clinical applications. *Diagnostics (Basel)*. 2020. Vol. 10, No 2. P. E87.
33. Ketwaroo G. A., Graham D. Y. Rational use of pancreatic enzymes for pancreatic insufficiency and pancreatic pain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1148. P. 323–343.
34. Lesmana C. R., Pakasi L. S., Inggiani S., Aidawati M. L., Lesmana L. A. Prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015. Vol. 15. P. 174.
35. Lesmana C. R. A., Gani R. A., Lesmana L. A. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: a single-center experience. *JGH Open*. 2017. Vol. 2, No 1. P. 4–7.
36. Majumder S., Philip N. A., Takahashi N., Levy M. J., Singh V. P., Chari S. T. Fatty pancreas: should we be concerned? *Pancreas*. 2017. Vol. 46, No 10. P. 1251–1258.

37. Mandai K., Uno K., Nakase K., Kawamura T., Yasuda K. Association between hyperechogenic pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms. *J. Med. Ultrason.* 2019. Vol. 46, No 4. P. 435–439.
38. Milovanovic T., Dragasevic S., Stojkovic Lalosevic M. et al. Ultrasonographic evaluation of fatty pancreas in serbian patients with non alcoholic fatty liver disease — a cross sectional study. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, No 10. P. 697.
39. Nghiem D. D., Olson P. R., Ormond D. The “fatty pancreas allograft”: anatomic-pathologic findings and clinical experience. *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36, No 4. P. 1045–1047.
40. Ogilvie R. F. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol. Bacteriol.* 1933. Vol. 37, No 3. P. 473–481.
41. Pinnick K. E., Collins S. C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B. A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity*. 2008. Vol. 16, No 3. P. 522–530.
42. Pinte L., Balaban D. V., Baicus C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. *Rom. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 57, No 3. P. 209–219.
43. Prachayakul V., Aswakul P. Pancreatic steatosis: what should gastroenterologists know? *JOP*. 2015. URL: <http://pancreas.imedpub.com/pancreatic-steatosis-what-should-gastroenterologists-know.php?aid=4927> (Last accessed: 10.08.2020)
44. Ramkissoon R., Gardner T. B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 11. P. 1726–1734.
45. Romana B. S., Chela H., Dailey F. E., Nassir F., Tahan V. Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD): a silent spectator or the fifth component of metabolic syndrome? A literature review. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2018. Vol. 18, No 6. P. 547–554.
46. Sabag A., Way K. L., Keating S. E. et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2017. Vol. 43, No 3. P. 195–210.
47. Sakai N. S., Taylor S. A., Chouhan M. D. Obesity, metabolic disease and the pancreas-quantitative imaging of pancreatic fat. *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, No 1089. ID. 20180267.
48. Shah N., Rocha J. P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49–S56.
49. Shobassy M., Husainat N., Tabash A., Patel K., El-Serag H. B., Othman M. O. Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. Vol. 2019. ID. 5290642.
50. Singh R. G., Yoon H. D., Poppitt S. D., Plank L. D., Petrov M. S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. Vol. 33, No 8. P. 10.
51. Singh R. G., Yoon H. D., Wu L. M., Lu J., Plank L. D., Petrov M. S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017. Vol. 69. P. 1–13.
52. Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, No 3. P. 1023–1033.
53. Smereczynski A., Kolaczky K. Is a fatty pancreas a banal lesion? *J. Ultrason.* 2016. Vol. 16, No 66. P. 273–280.
54. Smits M. M., van Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 8. P. 169–177.
55. Souza-Mello V., Gregorio B. M., Cardoso-de-Lemos F. S., de Carvalho L., Aguila M. B., Mandarim-de-Lacerda C. A. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet. *Clin. Sci.* 2010. Vol. 119, No 6. P. 239–250.
56. Sreedhar U. L., DeSouza S. V., Park B., Petrov M. S. A systematic review of intra-pancreatic fat deposition and pancreatic carcinogenesis. *J. Gastrointest. Surg.* 2019. Online ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04417-4>
57. Stepanov Y., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian Med. News*. 2019. Vol. 295. P. 51–56.
58. Sujishi T., Fukunishi S., Li M. et al. Sitagliptin can inhibit the development of hepatic steatosis in high-fructose diet-fed ob/ob mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. Vol. 57, No 3. P. 244–253.
59. Tahtaci M., Algin O., Karakan T. et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 29, No 5. P. 588–594.
60. Tirkes T., Jeon C.Y., Li L. et al. Association of pancreatic steatosis with chronic pancreatitis, obesity, and type 2 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2019. Vol. 48, No 3. P. 420–426.
61. Tomita Y., Azuma K., Nonaka Y., Kamada Y., Tomoe-da M., Kishida M., Tanemura M., Miyoshi E. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No 7. P. 1032–1041.
62. Tsatsoulis A., Mantzaris M. D., Bellou S., Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment — an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013. Vol. 62, No 5. P. 622–633.
63. Uygun A., Kadayifci A., Demirci H. et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. Vol. 26, No 1. P. 37–41.
64. van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., van der Peet D. L., Bloemena E., Mulder C. J. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010. Vol. 39, No 8. P. 1185–1190.
65. van Raalte D. H., van der Zijl N. J., Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010. Vol. 13, No 4. P. 478–485.

66. Vege S. S., Gardner T. B., Chari S. T. et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. P. 710–715.
67. Virtue S., Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6, No 9. P. e237.
68. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 26. P. e11293.
69. Whitcomb D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 2142–2150.

УДК 616.37-003.826-035.7-036.8

doi: 10.33149/vkp.2020.04.02

RU

Стеатоз поджелудочной железы: гигантский шаг вперед или признание своего невежества

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина²,
Н. Е. Моногарова³, К. Н. Бородий³, А. В. Юрьева³**

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

³Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, терминология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

В обзоре проанализирована история происхождения термина стеатоз поджелудочной железы (ПЖ), приведены данные о распространенности неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ). Этиологические факторы НАЖБПЖ принято подразделять на наследственные, метаболические, токсические. Основным этиопатогенетическим фактором жировой инфильтрации ПЖ является ожирение: оно провоцирует инфильтрацию ПЖ адипоцитами, приводя к развитию НАЖБПЖ. Патогенез заболевания связывают с дисфункцией адипоцитарной ткани, которая индуцирует локальный и системный воспалительные ответы с соответствующими клиническими последствиями. В патогенезе НАЖБПЖ велика роль инсулинорезистентности, окислительного стресса. С гистологической точки зрения НАЖБПЖ является гетерогенным процессом, который характеризуется чрезмерным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с дальнейшим замещением ткани ПЖ.

Клиника НАЖБПЖ малосимптомна и неспецифична. Диагностика НАЖБПЖ основана преимущественно на применении визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Следствием НАЖБПЖ является внешнесекреторная недостаточность ПЖ, требующая заместительной ферментной терапии. Одним из осложнений НАЖБПЖ является развитие аденокарциномы ПЖ.

70. Yu T., Wang C. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. P. 735–747.
71. Zhou J., Li M. L., Zhang D. D. et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol.* 2016. Vol. 16, No 4. P. 578–583.
72. Zsori G., Illes D., Ivany E. et al. In new-onset diabetes mellitus, metformin reduces fat accumulation in the liver, but not in the pancreas or pericardium. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019. Vol. 17, No 5. P. 289–295.
73. Zyromski N. J., White P. B. Pancreatic cancer in obesity: epidemiology, clinical observations, and basic mechanisms. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011. Vol. 11, No 5. P. 470–478.

В настоящее время стандарты диагностики, лечения и ведения больных НАЖБПЖ еще не разработаны, однако высказывается мнение о целесообразности применения стандартов лечения неалкогольной жировой болезни печени (рационализация диеты, физические нагрузки, снижение массы тела). В коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ, возникшей на фоне НАЖБПЖ, предпочтение отдается «золотому стандарту» заместительной ферментной терапии препаратом Креон®. В статье представлено клиническое наблюдение тотального стеатоза ПЖ с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

УДК 616.37-003.826-035.7-036.8

doi: 10.33149/vkp.2020.04.02

UA

Стеатоз підшлункової залози: гігантський крок уперед або визнання свого невігластва

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Т. Л. Можина²,
Н. Є. Моногарова³, К. М. Бородій³, А. В. Юр'єва³**

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: стеатоз підшлункової залози, термінологія, епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування

В огляді проаналізована історія виникнення терміну стеатоз підшлункової залози (ПЗ), наведені дані щодо поширеності неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози (НАЖХПЗ).

Етіологічні чинники НАЖХПЗ прийнято поділяти на спадкові, метаболічні, токсичні. Основним етіопатогенетичним фактором жирової інфільтрації ПЗ є ожиріння: воно провокує інфільтрацію ПЗ адипоцитами, приводячи до розвитку НАЖХПЗ. Патогенез захворювання пов'язують з дисфункцією адипоцитарної тканини, яка індукує локальну і системну запальну відповідь з відповідними клінічними наслідками. У патогенезі НАЖХПЗ значну роль відіграє інсулінорезистентність, окисний стрес. З гістологічного погляду НАЖХПЗ

є гетерогенним процесом, який характеризується надмірним внутрішньоклітинним накопиченням ліпідів і жировою інфільтрацією з подальшим жировим заміщенням тканини ПЗ.

Клініка НАЖХПЗ малосимптомна і неспецифічна. Діагностика НАЖХПЗ ґрунтується на застосуванні візуалізуючих методів дослідження (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія). Наслідком НАЖХПЗ є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, що вимагає замісної ферментної терапії. Одним з ускладнень НАЖХПЗ є розвиток аденокарциноми ПЗ.

Наразі стандарти діагностики, лікування та ведення хворих НАЖХПЗ ще не розроблені, проте висловлюються думки про доцільність застосування інструкцій з лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (раціоналізація дієти, фізичні навантаження, зниження маси тіла). У корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ перевага віддається «золотому стандарту» замісної ферментної терапії препарату Креон®. У статті представлений детальний аналіз клінічного спостереження тотального стеатозу ПЗ з тяжкою зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ.

EN Pancreatic steatosis: a giant step forward or recognition of ignorance

**N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyzna²,
N. E. Monogarova³, K. N. Borodiy³, A. V. Yuryeva³**

¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: pancreatic steatosis, terminology, epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment

This review analyzes the terminology of pancreatic steatosis, the data about the prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) were given.

The etiological factors of NAFPD are usually subdivided into hereditary, metabolic, and toxic ones. The main etio-pathogenetic factor of pancreatic fatty infiltration is obesity: it causes pancreatic infiltration by adipocytes, leading to the development of NAFPD. The pathogenesis of the disease is associated with adipocytic tissue dysfunction, which induces local and systemic inflammatory response with corresponding clinical consequences. Insulin resistance and oxidative stress play major role in the pathogenesis of NAFPD. From a histological point of view, NAFPD is a heterogeneous process, characterized by excessive intracellular accumulation of lipids and fatty infiltration followed by fatty replacement of the pancreas.

NAFPD clinical picture is asymptomatic and nonspecific. Diagnosis of NAFPD is based primarily on the results of imaging methods (ultrasound, CT, MRI). A consequence of NAFPD is exocrine pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement therapy. One of the NAFPD complications is the development of pancreatic adenocarcinoma.

Currently, standards for the diagnosis, treatment and management of patients with NAFPD have not been developed yet, but on used the guidelines for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (rational diet, exercises, weight loss). The "gold standard" of enzyme replacement therapy, such as Creon®, is used for correction of exocrine pancreatic insufficiency. The detailed analysis of the clinical case of total pancreatic steatosis with severe exocrine pancreatic insufficiency was done in this article.