

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-80-101

УДК 616.36/37-003.826: 616-008.9]: 001.53

Параллели между неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы: в поисках точек соприкосновения или взгляд сквозь призму метаболического синдрома

Губергриц Н. Б.¹, Беляева Н. В.², Можина Т. Л.³¹ Украинский Клуб панкреатологов (030039, Украина, г. Киев, ул. 40-летия Октября, 26)² Медицинский центр «Медикап» (65114, Украина, г. Одесса, ул. Академика Королева, 17)³ Центр здорового сердца (61000, Украина, г. Харьков, ул. Целиноградская, 58Б)

Parallels between non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic fatty pancreatic disease: looking for points of contact or regard through the lens of metabolic syndrome

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva², T. L. Mozhyzna³¹ Ukrainian pancreatic Club (030039, Ukraine, Kiev, 40th anniversary of October Street, 26)² Medical Center "Medikap" (65114, Ukraine, Odessa, Academician Koroleva Street, 17)³ Healthy Heart Center (61000, Ukraine, Kharkov, Tselinogradskaya Street, 58B)

Для цитирования: Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Можина Т. Л. Параллели между неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы: в поисках точек соприкосновения или взгляд сквозь призму метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11): 80–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-80-101

For citation: Gubergrits N. B., Byelyayeva N. V., Mozhyzna T. L. Parallels between non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic fatty pancreatic disease: looking for points of contact or regard through the lens of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 80–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-80-101

✉ *Corresponding author:*

**Губергриц
Наталья Борисовна**
Natalia B. Gubergrits
profnb@ukr.net

Губергриц Наталья Борисовна, президент Украинского Клуба панкреатологов, профессор, д. м. н.

Беляева Надежда Владимировна, консультант-гастроэнтеролог, кандидат медицинских наук

Можина Татьяна Леонидовна, консультант, к. м. н.

Natalia B. Gubergrits, President of the Ukrainian pancreatic Club, Professor, Dr. Sc. Med; ORCID: 0000-0003-3655-9554

Nadezhda V. Byelyayeva, Consultant Gastroenterologist, Cand. Of Med. Sci.

Tatiana L. Mozhyzna, Consultant Doctor, Cand. Of Med. Sci.; ORCID: 0000-0001-8239-6093

Резюме

Цель исследования. Целью нашего исследования было проанализировать имеющиеся данные литературных источников, касающиеся вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, а также особенностей лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ).

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ зарубежных источников литературы, содержащих актуальную современную информацию о состоянии проблемы НАЖБП и НАЖБПЖ.

Результаты. НАЖБП и НАЖБПЖ развиваются на фоне метаболического синдрома (МС), системной инсулинорезистентности, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов. Естественное течение НАЖБПЖ ассоциировано с высоким риском прогрессирования МС, возникновения НАЖБП, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), острого и хронического панкреатита, рака ПЖ. Коррекция компонентов МС позволяет уменьшить выраженность НАЖБП и НАЖБПЖ; проведение заместительной ферментной терапии способно улучшить функцию β -клеток при стеатозе ПЖ.

Заключение. Возможности фармакологического лечения НАЖБП и НАЖБПЖ продолжают активно изучаться. Мы подчеркиваем целесообразность включения в схемы лечения НАЖБПЖ препаратов, содержащих ферменты ПЖ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

Summary

The aim. The aim of our study was to analyze the available data from literature sources concerning the issues of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and features of treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD).

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of foreign literature sources that contain up-to-date information about the state of the problem of NAFLD and NAFPD.

Results. NAFLD and NAFPD develop against the background of metabolic syndrome (MS), systemic insulin resistance, oxidative stress, changes in lipid metabolism. The natural course of NAFPD is associated with high risk of MS progression, occurrence of NAFLD, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, exocrine pancreatic insufficiency, acute and chronic pancreatitis, pancreas cancer. Correction of the components of MS can reduce the severity of NAFLD and NAFPD; enzyme replacement therapy can improve the function of β -cells in pancreas steatosis.

Conclusion. The alternatives of the pharmacological treatment of NAFLD and NAFPD continue to be actively explored. We emphasize the need of including medications containing pancreatic enzymes in the treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, exocrine pancreatic insufficiency

“Было бы легче остановить Солнце, легче было сдвинуть Землю, чем уменьшить сумму углов в треугольнике, свести параллели к схождению и раздвинуть перпендикуляры к прямой на расхождение.”

В. Ф. Каган (русский математик)

Параллельные прямые, согласно устоявшемуся мнению традиционных математиков, никогда не пересекаются и обречены на одинокое существование в двумерном пространстве. Исходя из этого определения, попытки найти точки соприкосновения между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы (НАЖБПЖ) заранее обречены на неудачу. Однако, воспользовавшись альтернативными представлениями о четырехмерном измерении, мы попадаем в мультивселенную, в которой параллельные прямые превращаются, как

минимум, в параллельные трехмерные пространства, сосуществующие совсем рядом друг с другом. И тогда найти общее между двумя патологиями становится значительно легче, особенно если использовать в качестве увеличительной призмы метаболический синдром (МС), преломляющий понятия НАЖБП, НАЖБПЖ и раскрывающий суть компонентов, их составляющих. В этой статье мы постараемся найти точки соприкосновения данных патологий, раскрыть клиническую значимость НАЖБП и НАЖБПЖ, уделив при этом чуть больше внимания поджелудочной железе (ПЖ).

МС, НАЖБП и НАЖБПЖ: что мы знаем о них?

МС считается одной из актуальных проблем практического здравоохранения во всем мире, исходя из его способности увеличивать распространенность сердечно-сосудистой патологии и провоцировать рост сердечно-сосудистой смертности [9, 12, 67, 82]. В настоящее время существует несколько дефиниций МС; как правило, термин МС используют для описания патологического состояния, сопровождающегося развитием инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, дислипидемии, гипертензии и ожирения, а также нарушением толерантности к глюкозе [9, 12, 67, 82, 104]. Помимо «привычных» кардиологических проявлений МС выделяют гепатологическую составляющую этого синдрома – НАЖБП, а в последние годы стали говорить и о панкреатическом компоненте – НАЖБПЖ.

Если о НАЖБП известно достаточно много и доказан прогрессирующий характер течения через неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в фиброз и цирроз печени, а затем и гепатоцеллюлярную карциному [4, 13, 21, 23, 44, 84, 102], то в отношении НАЖБПЖ эти сведения еще только начинают накапливаться. Несмотря на это, уже представлены данные, подтверждающие проградентное течение НАЖБПЖ с трансформацией в неалкогольный стеатопанкреатит, фиброз, а затем и рак ПЖ. Схожесть патогенетических механизмов, развитие на фоне МС, вероятность злокачественной малигнизации, безусловно, объединяют эти патологии, но есть черты, их различающие.

Дефиниции

Сходство патофизиологических процессов, объединяющих НАЖБП и НАЖБПЖ, подчеркивают их дефиниции. Согласно определению AASLD, НАЖБП характеризуется накоплением жира в печени (стеатоз) по данным визуализирующих или гистологического исследований после исключения вторичных причин его появления (злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств, сопутствующие заболевания) [23, 65]. В отличие от НАЖБП, которой посвящено уже несколько рекомендаций, сформулированных различными авторитетными международными организациями, НАЖБПЖ еще не имеет четкой дефиниции, как и практического руководства, регламентирующего действия врача при выявлении этой патологии. Попытки систематизировать имеющиеся определения НАЖБПЖ предпринимали различные исследователи, но M. Smits и E. van Geenen первые высказали мнение, что такие термины, как липоматоз, стеатоз и «жирная» ПЖ являются наиболее общими и могут использоваться для всех вариантов накопления жира в органе, а также предложили новую дефиницию – НАЖБПЖ [79]. В одной из последних работ приводится следующее толкование вышеупомянутых терминов (табл. 1).

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. Коррекция рациона, нормализация массы тела у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа не приведет к восстановлению ацинарных клеток и нивелированию жирового замещения. В настоящее время пока окончательно не ясно, можно ли ожидать регресса НАЖБПЖ, как при НАЖБП: способны ли похудение, стабилизация липидного обмена уменьшить активность воспалительного процесса в ПЖ и купировать проявления неалкогольного стеатопанкреатита.

Таблица 1.
Термины, характеризующие различные стадии НАЖБПЖ (по P. Dite et al., 2020 [19])

Термин	Дефиниция
Стеатоз ПЖ	
Липоматоз ПЖ	Распространенные термины, описывающие накопление жира в ткани ПЖ
«Жирная» 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

Table 1.
Definitions characterizing different stages of NAFLD (by to P. Dite et al., 2020 [19])

Эпидемиология

Во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности НАЖБП [21, 44, 84, 102]; согласно последним статистическим данным, примерно 25,24% населения земного шара страдает этой патологией [102].

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 в ходе визуализирующего исследования органов брюшной полости, проводимого по другой причине [5, 19, 51, 61]. Распространенность НАЖБПЖ, по данным разных источников, колеблется в рамках 11–35% [47, 66, 67, 98], при этом наиболее высокие показатели регистрируются у мужчин, пожилых лиц с избыточной массой тела или ожирением [5, 19, 51, 66, 67]. В ряде работ подчеркивается тесная

взаимосвязь между наличием ультразвуковых признаков НАЖБП и НАЖБПЖ, их сочетание наблюдают в 50–80% случаев [93, 104]. Поэтому НАЖБП относят к факторам риска развития НАЖБПЖ [61, 66], а при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ, необходимо проводить диагностический поиск не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ [19, 51, 66]. Согласно результатам метаанализа 11 исследований (n=12675), суммарная распространенность НАЖБПЖ составляет 33% (95% доверительный интервал, ДИ 24–41%) и не зависит от пола и возраста [74].

Учитывая глобальные масштабы неинфекционной эпидемии (ведь согласно последним статистическим данным, более 30% населения земного шара страдает ожирением, еще 30% имеет признаки МС), следует прогнозировать не только высокую распространенность НАЖБП, но и НАЖБПЖ, а также ожидать наличие у последней патологии значимых клинических последствий [5, 19, 51, 61, 67].

Факторы риска

Убедительно доказана взаимосвязь между МС и НАЖБП, также хорошо известны различные факторы риска стеатоза печени. Это состояния, сопровождающиеся развитием ИР (ожирение,

малоподвижный образ жизни, СД 2-го типа, гипертония, дислипидемия), прием некоторых лекарств (тамоксифен, кортикостероиды, амиодарон, метотрексат, эстрогены, вальпроевая кислота), избыток

Наследственные	Метаболические	Токсическое воздействие	Другие (редкие)
Гемохроматоз Муковисцидоз Синдром Швахмана-Даймонда Синдром Йохансона-Близзарда Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы	Ожирение СД Мальнотриция (квашоркор)	Стероиды Гемцитабин Розиглитазон Алкоголь	Реовирус Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени ВИЧ/ СПИД

Таблица 2.
Этиологические факторы стеатоза ПЖ (по V. Prachayakul et al., 2015 [63])

Table 2.
Etiological factors of pancreatic steatosis (by V. Prachayakul et al., 2015 [63])

триглицеридов (ТГ) (употребление продуктов питания, тотальное парентеральное питание), быстрое снижение массы тела (голодание), изменение анатомии тонкого кишечника (панкреатодуоденальная резекция, синдром короткой кишки). Жировая трансформация печени происходит также при ряде метаболических (гипо- и абеталипопротеинемия, болезнь Вильсона, липодистрофия, синдром Вебера-Христиана, гемохроматоз) и инфекционных (хронический вирусный гепатит, ВИЧ/ СПИД) заболеваний, аутоиммунной (аутоиммунный гепатит, целиакия) и эндокринологической (гипотиреоз, гипопитуитаризм) патологии [23].

Несмотря на то, что НАЖБПЖ является относительно новой нозологией и многие аспекты развития, прогрессирования продолжают активно изучаться, в настоящее время определены некоторые причины и условия ее возникновения: 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-эстераза (лизосомная кислая липаза) гидролизует в двенадцатиперстной кишке жиры, сложные эфиры холестерина и жирорастворимые витамины. Некоторые мутации этого 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 имеет место при многочисленных повторных гемотрансфузиях.

Основным этиопатогенетическим фактором жировой инфильтрации ПЖ является ожирение: оно провоцирует инфильтрацию ПЖ адипоцитами, приводя к развитию НАЖБПЖ [19, 51, 61, 66, 67].

Несколько реже стеатоз развивается при крайней степени недоедания – квашиоркоре. Разнообразные токсические воздействия (злоупотребление алкоголем, длительный прием медикаментов) провоцируют инфильтрацию ПЖ свободными жирными кислотами (СЖК). Наиболее выраженным липогенным потенциалом обладают такие лекарственные средства, как кортикостероиды, розиглитазон (гипогликемический препарат), гемцитабин (препарат неоадъювантной химиотерапии). Явления стеатоза ПЖ описаны также при инфекционных заболеваниях (реовирус, вирусном гепатите В, ВИЧ/СПИДе) [51, 67].

Некоторые ученые полагают, что предрасполагают к появлению стеатоза ПЖ пожилой возраст, мужской пол, высокое систолическое и диастолическое давление, увеличение концентрации гликемии натощак, ТГ и общего холестерина (ОХС) [47]. По данным T. 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 ($p=0,013$) [55]. Подтверждена взаимосвязь стеатоза ПЖ со всеми компонентами МС, не только центральным ожирением, СД, но и стеатозом печени, гипертриглицеридемией [104].

По мнению китайских исследователей, перечисленный список факторов риска развития НАЖБПЖ следует дополнить гормонами жировой ткани, в частности, адипонектином ($p<0,05$) [98]. 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 может являться этапом формирования НАЖБП [55, 66, 98]. Доказано, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с индексом массы тела, и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза [51]. При увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности [51].

Сходство патофизиологии НАЖБП и НАЖБПЖ: во главе угла – гормональная активность адипоцитарной ткани

На протяжении последних десятилетий опубликовано множество данных, подтверждающих высокую эндокринную активность собственно жировой 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

Рисунок 1.
Секреторная активность белой адипоцитарной ткани (по F. Gerst et al., 2019 [31]).

Figure 1.
Secretory activity of white adipocytic tissue (by F. Gerst et al., 2019 [31])



метаболиты, такие как жирные кислоты, глицерин, лизофосфолипиды [19, 31, 51, 67]. Они контролируют липидный обмен и синтезируют липопротеин липазу, апо-липопротеин E, ретинол-связывающий белок-4, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов. Эндокринная активность адипоцитов обусловлена их способностью синтезировать адипокины [19, 31, 51, 67]. Адипокины представляют собой адипоцит-специфичные 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 и ангиопоэтин-подобный белок-4 [19, 31]. 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 далеко не все, они также синтезируют хемокины и цитокины, включая интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18), фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, воспалительный белок макрофагов, внося тем самым значительный вклад в поддержание локального вялотекущего воспалительного процесса [19, 30, 48, 66]. Различные факторы активации комплемента и белков острой фазы, ингибитор активатора плазминогена, С-реактивный белок, гаптоглобин, сывороточный амилоид А дополняют перечень секреторной активности адипоцита (рис. 1).

Следствием такой значительной функциональной активности адипоцитов является их разнообразное гуморальное и локальное паракринное воздействие на органы, их функции и метаболический статус всего организма (рис. 1) [31]. При

продолжающемся увеличении массы тела, когда способность адипоцитарной ткани накапливать СЖК исчерпывается, избыточное количество жиров откладывается в висцеральных и периферических не-адипоцитарных органах, таких как мышцы, печень, ПЖ, провоцируя развитие висцерального ожирения [51, 97]. В отличие от адипоцитов, нежировые клетки имеют ограниченные возможности по хранению СЖК [19, 51, 61]. При превышении возможности по накоплению и хранению жиров не-адипоцитарные клетки гипертрофируются и инфильтрируются макрофагами, которые впоследствии приобретают провоспалительный M1 фенотип, вызывая вялотекущий воспалительный процесс [51]. Кроме того, неадипоцитарные клетки секретируют больше провоспалительных адипокинов (фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-6, лептин) и меньше противовоспалительных гормонов (адипонектин) [51, 67, 76]. 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 [12, 19, 24]. Установлено, что внутриклеточное накопление неэстерифицированных жирных кислот и ТГ способствует развитию стресса эндоплазматического ретикулума, разобщению митохондрий, активации окислительного стресса, изменению состава/ функции клеточной мембраны, провоцируя тем самым воспаление и гибель клетки: дисфункция адипоцитарной ткани индуцирует локальный и системный воспалительные ответы с соответствующими клиническими последствиями [5, 12, 19, 24, 51, 61, 67].

Известно, что функциональная активность адипоцитов, локализованных в различных анатомических областях (подкожной жировой клетчатке,

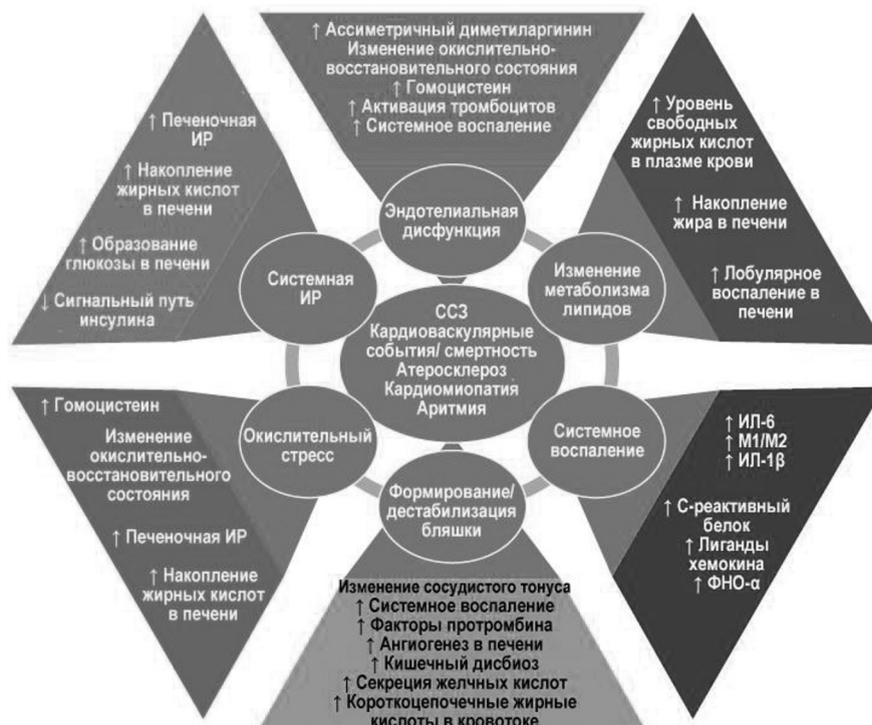


Рисунок 2. НАЖБП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний: патофизиологические механизмы (по E. Stahl et al., 2019 [77]).

Примечание: ИР – инсулинорезистентность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин.

Figure 2. NAFLD increases the risk of cardiovascular diseases: pathophysiological mechanisms (by E. Stahl et al., 2019 [77]).

Note: IR – insulin resistance, CD – cardiovascular disease, TNF – tumor necrosis factor, IL – interleukin.

периваскулярно, висцеральных органах, почечных синусах) значительно отличается; к сожалению, пока еще нет данных, системно сравнивающих активность панкреатических адипоцитов и жировых клеток других локализаций [31]. На данный момент уже убедительно доказано, что увеличение количества эпикардального жира, стеатоз миокарда предрасполагает к развитию мерцательной аритмии и дисфункции желудочков, тогда как избыток периваскулярной жировой ткани способствует возникновению атеросклероза и гипертонии.

НАЖБП признана печеночным проявлением МС, а также сердечно-сосудистым фактором риска. Есть данные, демонстрирующие способность адипонектина и лептина, секретируемых панкреатическими адипоцитами, влиять на функцию β-клеток ПЖ и секрецию инсулина [31, 51, 61]. Поэтому жировая инфильтрация ПЖ рассматривается в качестве потенциального эндокринного маркера ИР и вероятного показателя, который может использоваться для стратификации сердечно-сосудистого риска и неопластического потенциала самой ПЖ [24, 67].

НАЖБП: от МС к сердечно-сосудистым заболеваниям

В условиях окислительного стресса, цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных гепатоцитов (рис. 2) и панкреатических клеток (рис. 3). Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин) и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α, ИЛ-6, моноцитарного хемотаксического белка-1) и снижением продукции противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани [19, 24, 51, 66].

Несмотря на описанную системность вялотекущего воспалительного процесса, изначально изменения, происходящие в гепатопанкреатодуоденальной зоне, рассматривались локально, а центром внимания оказалась печень – орган, играющий важную роль в метаболизме липидов, в котором протекают несколько процессов: липогенез, расщепление липидов, синтез и секреция сывороточных липопротеинов. Спустя некоторое время удалось установить, различные патофизиологические механизмы, объясняющие взаимосвязь НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (рис. 2).

В фундаментальном обзоре S. Francque et al. обобщается сущность многих патогенетических процессов в развитии НАЖБП и подчеркивается клиническая значимость атеросклероза, первым шагом к развитию которого является эндотелиальная дисфункция [7]. Нарушение работы эндотелиальных клеток происходит под действием целого ряда факторов, в частности, на фоне увеличения концентрации диметиларгинина, эндогенного антагониста синтазы оксида азота [7, 30, 63, 77], что также характерно для НАЖБП. Другим фактором, провоцирующим развитие эндотелиальной дисфункции, признана гипергомоцистеинемия, часто развивающаяся у больных НАЖБП вследствие изменения метаболизма метионина и последующего изменения синтеза/ катаболизма гомоцистеина в печени [58, 61, 63, 77]. Гипергомоцистеинемия предрасполагает к росту резистентности внутрипеченочных сосудов, что приводит к снижению образования оксида азота, инициации окислительного стресса и активации тромбоцитов. Немаловажную роль в возникновении НАЖБП отводят циркулирующим маркерам системного воспаления (ИЛ-6, -1b, высокочувствительному С-реактивному белку, фактору некроза опухоли-α,

растворимой молекуле внутриклеточной адгезии-1, изменению индекса фенотипа макрофагов [M1/M2] [21, 25, 44, 84, 102]. Системный вялотекущий воспалительный ответ усиливает эндотелиальную дисфункцию и образование атеросклеротических бляшек, предрасполагает к изменению сосудистого тонуса и уменьшению поток-опосредованной дилатации [84].

Течение НАЖБП ассоциировано с проатерогенными изменениями липидного спектра крови: повышением концентрации ТГ, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [17, 18, 72, 79]. Подобные изменения характерны для пациентов с ожирением, СД 2-го типа, МС: значимый рост ЛПОНП связывают с высоким содержанием в плазме СЖК, жировой инфильтрацией печени. В свою очередь увеличение сывроточной концентрации ЛПОНП, ЛПНП приводит к активации воспаления в печеночной дольке, независимо от наличия/ отсутствия стеатоза [53, 84]. При прогрессировании НАЖБП усиливается атерогенность изменений липидного спектра: у больных НАСГ: уменьшается размер частиц и максимальный диаметр ЛПНП, повышается фракция ЛПНП-IVb, снижается уровень ЛПВП-2b, что свидетельствует о высоком риске развития ССЗ [15].

Проградиентное течение НАЖБП тесно связано с возникновением и нарастанием ИР, которая также является фактором риска ССЗ [59, 84]. Ожирение и избыток жирных кислот не только приводят к развитию мышечной ИР, но и индуцируют невосприимчивость гепатоцитов к инсулину, уменьшая клиренс последнего [17, 84]. Механизм печеночной ИР при НАЖБП связывают с увеличением содержания в гепатоцитах диацилглицерола, который, активируя протеинкиназу С, способствует снижению инсулиновой сигнализации [8]. Накопление жира в печени сопровождается супрессией/ подавлением эндогенной выработки глюкозы, что также стимулирует ИР [84]. Избыток жирных кислот усиливает внутрипеченочный окислительный стресс, что еще больше ухудшает инсулиновую сигнализацию

МС: толчок к развитию НАЖБПЖ

ПЖ – это орган, в котором содержится небольшое количество жировой ткани даже в норме. Известно, что физиологический процесс старения сопровождается накоплением адипоцитов в ПЖ; подобный процесс происходит у лиц с избыточной массой тела, страдающих МС, морбидным ожирением [15, 20, 34, 40]. 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 конечном итоге, приводит к поражению органов-мишеней (печени, ПЖ, сердца и сосудов) и предрасполагает к развитию неопластических процессов [5, 19, 51, 61, 67]. Относительно недавно установлено, что системный вялотекущий воспалительный процесс при ожирении сказывается также на состоянии ПЖ, провоцируя развитие НАЖБПЖ (рис. 3). Дисбаланс синтеза

в печени [46, 84]. Зафиксирована зависимость между выраженностью ИР и гистологической степенью тяжести НАСГ [45]. Исследователи установили, что прогрессирование степени фиброза ассоциировано с усилением ИР (индекс НОМА2-IR), снижением уровня остеокальцина, паратиреоидного гормона, витамина D; независимыми предикторами прогрессирования фиброза при НАСГ признаны МС (отношение шансов, ОШ 9,3; 95% ДИ 0,99–87,5; $p=0,052$), СД (ОШ 12,8; 95% ДИ 1,2–137,4; $p=0,035$) [45].

Определены дополнительные факторы, усиливающие атерогенез и нестабильность бляшек при НАЖБП. К ним относят формирование центровых артерий и микрососудов в печени, что является свидетельством активного ангиогенеза [32], увеличение сывроточной концентрации фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), возрастание печеночной экспрессии VEGF и рецепторов VEGF при НАЖБП, развитие эндотелиальной дисфункции [16, 25]. Считается, что повышение содержания VEGF ассоциировано с атерогенезом, нестабильностью бляшек, развитием ССЗ. Возрастание риска атеросклероза у больных НАЖБП связывают с увеличением активности протромботических факторов [91], кишечным дисбиозом, который способствует возникновению как НАЖБП, так и ССЗ посредством изменения секреции желчных кислот, триметиламина, короткоцепочечных жирных кислот [9].

Структурные изменения, происходящие на ранних стадиях НАЖБП, способны оказывать неблагоприятное влияние на сердце, провоцируя реорганизацию левого желудочка, увеличение его массы и развитие диастолической дисфункции. Повышение портального давления, развивающееся при НАЖБП, обусловлено изменением морфологии синусов, уменьшением синусоидального кровотока, повышением внутрипеченочной резистентности, особенно при прогрессировании болезни с развитием фиброза [25]. НАЖБП предрасполагает к увеличению площади поверхности тела, что, также в свою очередь увеличивает давление в левом желудочке, сердечный выброс и перегрузку объемом [34, 84, 95].

адипоцитарных гормонов с последующим ростом концентрации провоспалительных цитокинов создает предпосылки для проникновения моноцитов в ПЖ. После поступления в паренхиму железы макрофаги, в свою очередь, начинают синтезировать ИЛ-1 β и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса.

Сходство и системность патологических процессов, лежащих в основе МС, НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивает теория, предложенная T. Yu et al. (рис. 4). [103].

Авторы этой гипотезы подчеркивают первоначальность формирования ИР, гипергликемии, необходимых для развития НАЖБП и НАЖБПЖ, которые возникают на фоне увеличения размеров висцеральной жировой ткани [103]. Перечисленные факторы создают предпосылки для внутриклеточного накопления ТГ в паренхиме ПЖ, гибели β -клеток, их замещению адипоцитами, вторичной

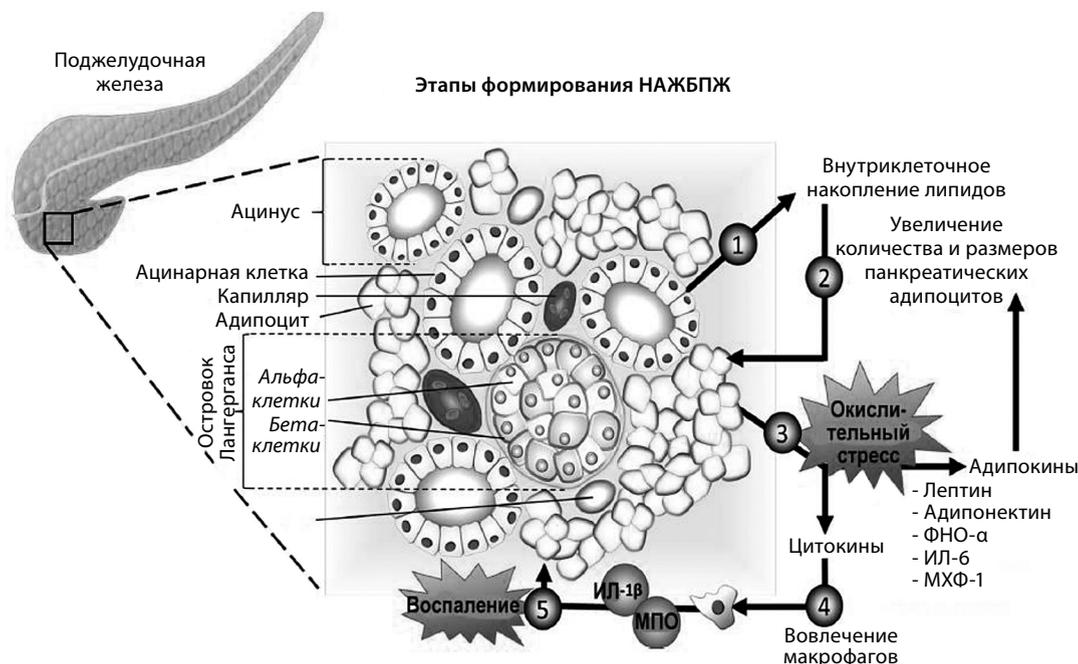


Рисунок 3. Патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ (по N. Sakai et al., 2018 [69]).

Примечание: МПО – миелопероксидаза.

Figure 3. Pathophysiological mechanisms of the development of NAFLD (by N. Sakai et al., 2018 [69]).

Внутриклеточное накопление липидов предшествует росту панкреатических адипоцитов. Развивающийся окислительный стресс сопровождается высвобождением провоспалительных адипокинов и цитокинов, что определяет активацию воспаления, а в итоге приводит к развитию дисфункции β -клеток, формированию СД 2-го типа.

The intracellular accumulation of lipids precedes the growth of pancreatic adipocytes. Developing oxidative stress is accompanied by the release of pro-inflammatory adipocytes and cytokines, which determines the activation of inflammation and, as a result, leads to the development of cell dysfunction, the formation of type 2 diabetes mellitus.

гипергликемии и усугублению метаболических нарушений. Установлено, что инфильтрация ПЖ эктопическими адипоцитами вначале приводит к гипертрофии и гиперплазии железы, а затем – развитию ИР и СД 2-го типа [98].

Резюмируя имеющиеся патофизиологические данные о развитии НАЖБПЖ, N. Shah et al. [70] выделяют следующие этапы естественного течения данной патологии (рис. 5).

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, 51, 61, 67].

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), однако стеатоз ПЖ трансформируется в неалкогольный стеатопанкреатит [5, 19, 24, 51, 66, 67].

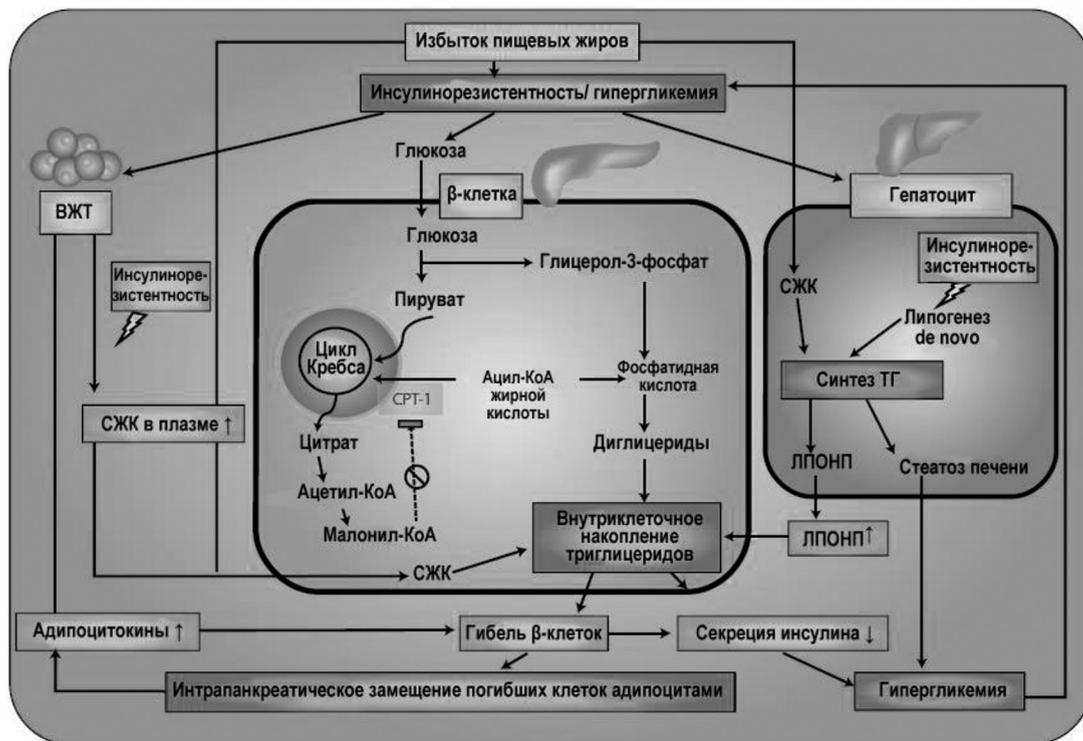
Несмотря на общность множества патофизиологических процессов, протекающих при НАЖБП и НАЖБПЖ, есть ряд особенностей, отличающих эти нозологии. Одно из отличий касается

гистологических характеристик. В отличие от стеатоза печени, при котором жир накапливается непосредственно в гепатоцитах, жировая инфильтрация ПЖ происходит с накоплением ТГ в исключительно в панкреатических адипоцитах, вне β -клеток [60]. Согласно имеющимся данным, β -клеток ПЖ резистентны к жировой инфильтрации: даже при массивном стеатозе ПЖ островковые клетки (инсулиноциты) не накапливают жир [5, 19, 24, 51]. Но β -клетки чувствительны к липотоксическому действию избытка СЖК, а также к повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при висцеральном ожирении [51, 67, 94]. 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, характеризует беспорядочное накопление жировых включений внутри дольки ПЖ [56]; другой, интерлобулярный, иллюстрирует беспорядочное скопление СЖК между дольками железы, преимущественно периваскулярно (рис. 6 на цветной вклейке в журнал). 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 [98], что приводит к формированию так называемого «метаболического» фенотипа [92]. Исходя из этих данных, некоторые авторы рассматривают стеатоз ПЖ как ранний маркер ИР [61].

Рисунок 4. Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией β-клеток (по T. Yu et al., 2017 [103]).

Figure 4. A potential interplay between dysglycemia, NAFLD and β-cell dysfunction (by T. Yu et al., 2017 [103]).



Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта липопротеинов 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 триглицеридов. Кроме этого, инсулинорезистентность обуславливает изменение липолиза триглицеридов (ТГ) и высвобождение свободных жирных кислот (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, адипоцитокнины 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.

During long-term intake of excessive calories, dietary fatty acids and hyperinsulinemia stimulate hepatic steatosis, leading to increased export of very-low-density lipoprotein (VLDL), which will increase fat delivery to the islets. In β-cells, hyperglycemia inhibits carnitine-palmitoyl transferase-1 (CPT-1) through increasing malonyl coenzyme A (malonyl CoA), decreasing mitochondria β-oxidation and further promoting intracellular triglyceride (TG) accumulation. In contrast, insulin resistance enhances triglyceride lipolysis and free fatty acid (FFA) release from visceral adipose tissue (VAT), thus increasing circulating FFAs. Chronic exposure of β-cell to elevated FFAs results in increased intracellular triacylglycerol content, decreased insulin gene expression and blunted glucose-stimulated insulin secretion. In addition, adipocyte-derived cytokines and FFAs also contribute to β-cell destruction, which further blunts insulin secretion as well as promotes intrapancreatic replacement by adipocytes. If the fat deposition in the pancreas exceeds the tolerance threshold, hyperglycemia will supervene and causes a vicious cycle of continuous deterioration of glucometabolic state.

Клиническая значимость НАЖБП, НАЖБПЖ в сердечно-сосудистом континууме

НАЖБП и ССЗ

Взаимосвязь НАЖБП с различными ССЗ убедительно доказана, что объясняют наличием у этих патологий общих факторов риска, в частности, МС [4, 13, 23, 44, 84, 102]. Опубликовано множество

статей, подтверждающих развитие ССЗ и НАЖБП на фоне исходного МС, при этом и печень и сердечно-сосудистая система рассматриваются как органы-мишени МС [44, 82, 84].

Атеросклероз

В ряде исследований доказана взаимосвязь атеросклероза, одного из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, с НАЖБП. В клинической практике выраженность атеросклероза оценивают по толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и степени кальцификации коронарных артерий

(ККА). В клинических исследованиях, метаанализах зафиксирована значимая связь между этими маркерами атеросклероза и НАЖБП [33, 39, 43, 75, 101]. В метаанализе 7 исследований (n=3497) не только подтверждена зависимость между НАЖБП и ТКИМ, но отмечено увеличение ТКИМ у таких больных, в среднем, на 13% [80]. В другом метаанализе, срав-



Рисунок 5.
НАЖБПЖ: патогенез и прогрессирующее (по N. Shah et al., 2019 [70]).

Figure 5.
NAFLD: pathogenesis and progress (by N. Shah et al., 2019 [70]).

нивавшем ККА у 16 433 больных НАЖБП и 41 717 представителей контрольной группы, подчеркнута зависимость между наличием НАЖБП и ККА [38]. Крупный метаанализ (n=85 395, из которых 29 493 пациентов страдали НАЖБП) подтвердил увеличение риска развития субклинического атеросклероза по сравнению с участниками, не имевшими НАЖБП (относительный риск, ОР 1,60; 95% ДИ 1,45–1,78). В подгруппе больных НАЖБП зафиксировано увеличение ТКИМ (ОР 1,74; 95% ДИ 1,47–2,06), артериальной жесткости (ОР 1,56; 95% ДИ 1,24–1,96), ККА (ОР 1,40; 95% ДИ 1,22–1,60) и эндотелиальной дисфункции, оцененной по поток-опосредованной дилатации (ОР 3,73; 95% ДИ 0,99–14,09), по сравнению с контролем [105].

Кардиоваскулярный риск

В настоящее время не вызывает сомнений утверждение об увеличении кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП. Дополнительный анализ данных известного Фремингемского исследования подтвердил, что накопление жира в печени ассоциировано с ростом систолического и диастолического давления, гликемии натощак, ТГ, т.е. с прогрессированием известных кардиоваскулярных факторов риска [10].

В еще одном недавно опубликованном исследовании, в котором приняли участие бессимптомные пациенты (n=1965), НАЖБП диагностировали почти у половины участников (n=975) [57]. У больных НАЖБП чаще диагностировали МС (33% vs 7%; p<0,001), фиксировали высокий кардиоваскулярный риск, оцененный по Фремингемской шкале (8,7±6,4 vs 5,4±5,2%; p<0,001), по сравнению с пациентами без стеатоза. Исследователи подтвердили наличие значимой корреляционной взаимосвязи между значениями шкалы NAFLD Fibrosis Score и Фремингемской шкалы кардиоваскулярного риска (r = 0,29; p < 0,001), при этом наибольший кардиоваскулярный риск зафиксировали у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3–4; 11,7 ± 5,4)

Помимо субклинического атеросклероза, больным НАЖБП свойственна высокая вероятность возникновения клинически значимого атеросклероза, требующего проведения чрескожной коронарной интервенции [100]. Примечательно, что в бляшки высокого риска разрыва чаще обнаруживают у пациентов с НАЖБП по сравнению с лицами, не имеющими такой патологии (59,3% vs 19,0%, соответственно; p < 0,001) [64]. Зафиксирована достоверная взаимосвязь между наличием НАЖБП и формированием бляшек высокого риска, которая оставалась значимой даже после введения поправки на степень тяжести и протяженность коронарного атеросклероза, традиционные факторы риска (ОР 2,13; 95% ДИ 1,18–3,85) [64].

по сравнению с умеренным фиброзом (10,9±6,3) [57]. Значения NAFLD Fibrosis Score признаны независимым предиктором высокого кардиоваскулярного риска (отношение шансов, ОШ 1,30; 95% ДИ 1,09–1,54; p=0,003). «Сопутствующая НАЖБП может использоваться для оценки сердечно-сосудистого риска и прогнозирования кардиоваскулярных исходов», – считают D. Niederseer et al. [57].

Уделяется большое внимание изучению взаимосвязи между НАЖБП, ИР, СД и ССЗ [62, 90]. В одном проспективном исследовании (n=1051) показано, что обнаружение КТ-признаков стеатоза печени ассоциировано с достоверным увеличением риска развития СД 2-го типа (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,09–1,88) [49]. Эта зависимость подтверждена в метаанализе (n=296 439) A. Mantovani et al.: риск возникновения СД у больных НАЖБП в 2,2 раза превышал таковой в когорте пациентов без стеатоза (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,84–2,60), при чем в когорте пациентов с выраженным фиброзом печени вероятность развития СД возрастала более чем в 4 раза (ОШ 4,27; 95% ДИ 3,54–5,94) [54]. Высокие уровни АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) признаны предикторами развития ИР и СД 2-го типа: увеличение значений

этих показателей всего на 1 единицу ассоциировано с возрастанием риска СД, соответственно, в 1,83 (95% ДИ 1,57–2,14) и 1,92 (95% ДИ 1,66–2,21) раза [27]. Факт взаимосвязи НАЖБП и СД имеет большое

клиническое значение, ведь распространенность ССЗ при комбинации этих патологий резко возрастает по сравнению с таковой у пациентов, больных только СД (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,2–1,8) [87].

Кардиоваскулярные события

Показано, что высокий риск ССЗ, свойственный больным НАЖБП, может еще больше возрасти, если пациент перенес острый коронарный синдром. М. Keskin et al. доказали, что госпитальная летальность больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (n=360) значительно увеличивается при наличии тяжелой НАЖБП; подобная зависимость зафиксирована в отношении смертности в течение 3-х последующих лет [41]. Авторы другого исследования, наблюдая за пациентами, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с повышением сегмента ST, не имевшими сопутствующего СД (n=186), констатировали неблагоприятное влияние НАЖБП на течение кардиологической патологии [22]. У больных тяжелой НАЖБП (≥ 3 баллов) реже восстанавливалась перфузия миокарда (степень окрашивания миокарда контрастом, соответственно, 37% vs 12%; $p < 0,0001$), отсутствовало разрешение ST-сегмента (27% vs 9%; $p = 0,001$), чаще развивались серьезные коронарные события (МАСЕ, 31% vs 8%; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Тяжелый стеатоз печени (≥ 3 баллов) признан независимым предиктором невосстановления перфузии миокарда (ОШ 2,856, 95% ДИ 1,214–6,225; $p = 0,033$), отсутствия разрешения ST-сегмента (ОШ 2,862; 95% ДИ 1,242–6,342; $p = 0,031$), неблагоприятного внутригоспитального прогноза (риск развития МАСЕ: ОШ 2,454; 95% ДИ 1,072–4,872; $p = 0,048$) [22].

Вряде исследований изучалось влияние НАЖБП на кардиоваскулярную смертность. Targher et al. опубликовали метаанализ 16 исследований (n=34043), в котором анализировали вероятность достижения таких первичных конечных точек, как летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт,

коронарная реваскуляризация [87]. Оказалось, что больным НАЖБП свойственен более высокий риск фатальных и/или нефатальных кардиоваскулярных событий по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,26–2,13). Тяжелое течение НАЖБП (которое диагностировали при комбинации таких факторов, как инструментальные признаки стеатоза, повышение ГГТП, высокие значения шкалы фиброза NAFLD или выраженная гистологическая активность) ассоциировалось с фатальными/ нефатальными кардиоваскулярными событиями (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75) [87].

Метаанализ 6 исследований (n=25 837) также подтвердил, что кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистая смерть, коронарная или периферическая реваскуляризация, стеноз $> 50\%$ коронарных артерий по данным ангиографии) достоверно чаще развиваются у больных НАЖБП по сравнению с пациентами, не имеющими такой патологии (ОР 1,77; 95% ДИ 1,26–2,48) [50].

По данным Wu et al., выполнившими метаанализ 34 исследований (n=165 000), не только НАЖБП ассоциирована с высоким риском ССЗ (ОР 1,81; 95% ДИ 1,23–2,66), но и НАСГ (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,03–8,52) [60]. Подтверждена взаимосвязь НАЖБП с другими факторами риска ССЗ, в том числе, гипертонией (обобщенный ОР 1,24; 95% ДИ 1,14–1,36), атеросклерозом (обобщенный ОР 1,32; 95% ДИ 1,07–1,62) [84]. Приведенные исследования подтверждают увеличение кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП, особенно при тяжелом течении стеатоза и НАСГ, однако взаимосвязь между общей и кардиоваскулярной смертностью менее очевидна.

НАЖБПЖ и ССЗ, СД

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, 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 гипертонии (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 [74]. 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 гипертонии (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 шести исследований) на фоне НАЖБПЖ [7]. 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 [30]. 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 с здоровыми лицами, но содержание жира в ПЖ увеличивается только при СД 2-го типа ($+2,73\%$; 95% ДИ 0,55–4,91, $p < 0,001$).

Тесную взаимосвязь между НАЖБП, НАЖБПЖ, МС и ИР подчеркивают китайские ученые [14]. Обследовав 52 подростка с ожирением и НАЖБП в возрасте 14–18 лет, исследователи распределили детей на две в группы в зависимости от наличия/отсутствия МРТ-признаков НАЖБПЖ (протонная плотность жировой фракции $\geq 5\%$). В обследованной популяции у 50% детей диагностирован стеатоз ПЖ, 38% подростков страдали МС, у 81% выявлены признаки ИР. Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий в ферментативной активности печени, значений НОМА-IR, НОМА-В, уровне инсулина и гликемии натощак, показателей липидограммы, авторы зафиксировали сильную корреляционную взаимосвязь между стеатозом ПЖ и массой тела, индексом массы

тела, центральным распределением жировой ткани. Предикторами возникновения ИР оказались протонная плотность жировой фракции печени, размер висцеральной жировой ткани ($p=0,006$ и $p=0,016$, соответственно). Протонная плотность жировой фракции печени, ПЖ признана независимым предиктором дисфункции β -клеток ($p=0,015$ и $p=0,050$, соответственно). Развитие стеатоза ПЖ на фоне ожирения ассоциировано с ИР (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,39–6,4) и МС (ОШ 1,70; 95% ДИ 0,53–5,5). Авторы этой работы предлагают рассматривать стеатоз ПЖ не как доброкачественную находку, обнаруженную в ходе визуализирующего исследования, а считать его биомаркером прогрессирующей метаболической и эндокринной дисфункции ПЖ [14].

Клиническая значимость НАЖБПЖ в гастроэнтерологическом пространстве

В настоящее время ведутся активные изыскания не только по изучению причин возникновения НАЖБПЖ, но и установлению возможных последствий данной патологии (рис. 7). Представлены убедительные доказательства,

подтверждающие способность стеатоза ПЖ не только ухудшать функционирование собственно ПЖ, но и негативно влиять на состояние других органов и систем, а также усугублять течение других заболеваний.

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 [99], а тяжелое течение острого панкреатита ассоциировано с резким возрастанием риска летального исхода [96]; вероятно, этот риск усиливается на фоне сопутствующего ожирения, независимо от причины панкреатита. Подобная зависимость

между стеатозом ПЖ и развитием острого панкреатита поддерживается другими исследователями [3, 79]. Показано, что стеатоз ПЖ усугубляет течение острого панкреатита, предрасполагая к развитию осложнений в послеоперационный период, дисфункции ПЖ [5].

Предпосылки к развитию хронического панкреатита (ХП) на фоне стеатоза ПЖ отмечены в работе С. Acharya et al. [3]. Совсем недавно опубликовано японское широкомасштабное исследование, в котором проанализированы результаты медицинских осмотров, проведенных 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 зафиксировали



Рисунок 7. Возможные причины и следствия НАЖБПЖ (по B. Romana et al., 2018 [67])

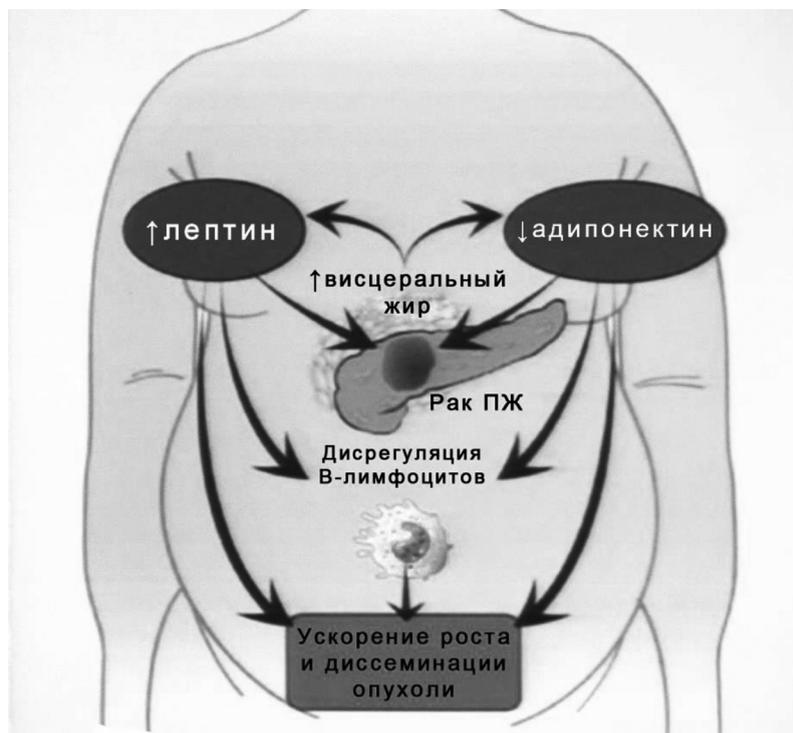
Figure 7. Possible causes and consequences of NAFLD (by B. Romana et al., 2018 [67])

Рисунок 8.

Механизм возникновения рака ПЖ на фоне морбидного ожирения (по N. Zyromski et al., 2011 [107]).

Figure 8.

The mechanism of pancreatic cancer in the morbid obesity (by N. Zyromski et al., 2011 [107]).



у 9710 участников. Вероятность развития ХП на фоне стеатоза ПЖ признана статистически достоверной (ОР 6,85; 95% ДИ 3,68–12,75) [28].

В другой работе не только подтверждена взаимосвязь между накоплением СЖК в ПЖ и размерами висцеральной жировой ткани ($r = 0,54$), но

и подчеркнуто усиление стеатоза ПЖ ($p < 0,001$), увеличение размеров висцерального жира ($p = 0,01$) у больных ХП [88]. 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 [88].

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 со здоровыми лицами ($319,76 \pm 45,7$

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 относительно здоровых лиц (12%; $p = 0,042$) [86]. 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 [1, 88].

Аденокарцинома ПЖ

Множество исследований случай-контроль, когортных исследований подтверждают наличие взаимосвязи между ожирением и увеличением риска развития аденокарциномы ПЖ [89]. Данное утверждение подтверждается результатами нескольких метаанализов; в одном из них показано, что стеатоз ПЖ является единственным статистически значимым фактором риска возникновения рака ПЖ (отношение шансов, ОШ 18,027; 95% ДИ 7,288–44,588) [48]. Механизм этой взаимосвязи пояснили N. Zyromski et al., связывая особенности возникновения рака ПЖ с дисбалансом адипоцитарных гормонов (рис. 8) [107].

В другом метаанализе, основанном на анализе данных 13 исследований ($n = 2178$), суммарная распространенность интрапанкреатического

отложения жира у больных раком ПЖ или предопухолевыми заболеваниями составила 52% (95% ДИ 38–66%) [83]. Наличие рака/ предопухолевых заболеваний ПЖ ассоциировано с достоверным увеличением риска интрапанкреатического отложения жира (ОР 2,78; 95% ДИ 1,56–4,94; $p < 0,001$) [83]. Это мнение разделяют K. Mandai et al., обследовавшие 400 пациентов при помощи эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ) [52]. Выявив 23 случая внутрипротоковых папиллярно-муцинозной неоплазий, исследователи подтвердили, что стеатоз ПЖ (гиперэхогенная ПЖ) достоверно чаще обнаруживается при опухоли ПЖ по сравнению со здоровыми лицами (91,3% vs 65,2%; $p = 0,02$) и ассоциирован с развитием внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли (ОШ 7,07; 95% ДИ 1,48–33,80; $p = 0,01$) [52].

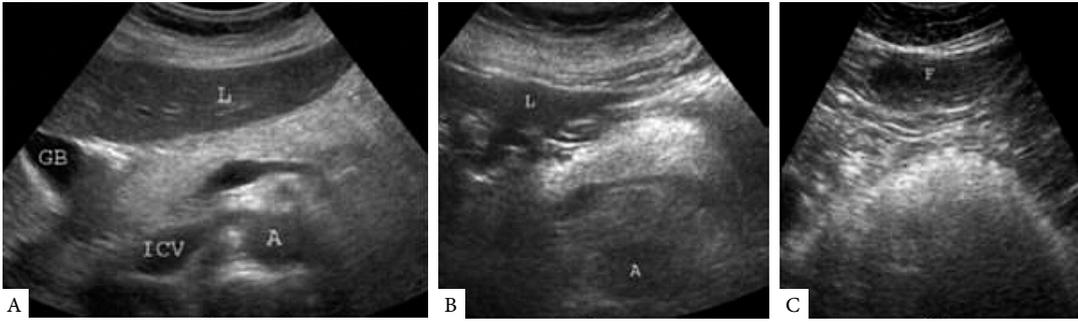


Рисунок 9.
УЗИ-степени стеатоза ПЖ (по A. Smereczynski et al., 2016 [77]).

Примечание:
L – печень, GB – желчный пузырь, ICV – нижняя полая вена, А – аорта, F – забрюшинная клетчатка.

Figure 9.
Ultrasound degrees of pancreas steatosis (by A. Smereczynski et al., 2016 [77]).

А – 1-я степень стеатоза ПЖ. Эхогенность тела ПЖ сопоставима с таковой ретро-перитонеальной клетчатки.
В – 2-я степень стеатоза ПЖ. Снижение 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.

А – first degree of pancreas adiposis. Echogenicity of the body similar to the echogenicity of the retroperitoneal adipose. В – Second degree of adiposis. The body of the pancreas with lowered dorsal transsonicity of the parenchyma and blurred outline of the splenic vein and deeper structures. С – Third degree of adiposis. Clearly deteriorated dorsal transsonicity of the pancreas. Invisible splenic vein and anatomical structures located deeper. L – liver, GB – gallbladder, ICV – inferior vena cava, А – aorta, F – supraprerenital fat.

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. Не возможность визуализации селезеночной вены, области верхней брыжеечной артерии и протока ПЖ.

Таблица 3.
УЗИ-классификация НАЖБПЖ (по A. Smereczynski et al., 2016 [77], A. Starodubova et al. и соавт., 2019 [2])

Table 3.
Ultrasound classification of NAFLPD (by Smereczynski et al., 2016 [77], A. Starodubova et al., 2019 [2])

Диагностика НАЖБП и НАЖБПЖ

До появления медицинской визуализации стеатоз печени и ПЖ диагностировали только по данным аутопсий или в ходе оперативных вмешательств. С появлением такого широкодоступного метода исследования, как трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), возможности прижизненной и неинвазивной диагностики НАЖБП и НАЖБПЖ значительно возросли [2].

В практическом руководстве EASL УЗИ названо диагностическим исследованием первой линии для подтверждения НАЖБП [23], оно занимает основное место и в диагностике НАЖБПЖ: чувствительность данного метода в выявлении стеатоза ПЖ варьирует от 37% до 94%, а специфичность составляет 48–100% [2]. Несмотря на отсутствие международных согласительных документов, четко регламентирующих диагностические критерии НАЖБПЖ, в настоящее время широко используют классификации J. S. Lee et al. и A. Smereczynski, K. Kolaczuk [77], согласно которым различают три УЗИ-степени стеатоза ПЖ (рис. 9, табл. 3).

Однако ретроперитонеальная локализация ПЖ, близкое расположение полых органов (желудка, кишечника) затрудняет ее визуализацию при трансабдоминальном УЗИ и делает чрезвычайно затруднительным получение биоптатов. Затрудняют проведение исследования ожирение и фиброз ПЖ, наличие которых оказывает большое влияние на точность получаемой УЗИ-картины. Большое значение имеет также опытность врача, выполняющего исследование [37, 69].

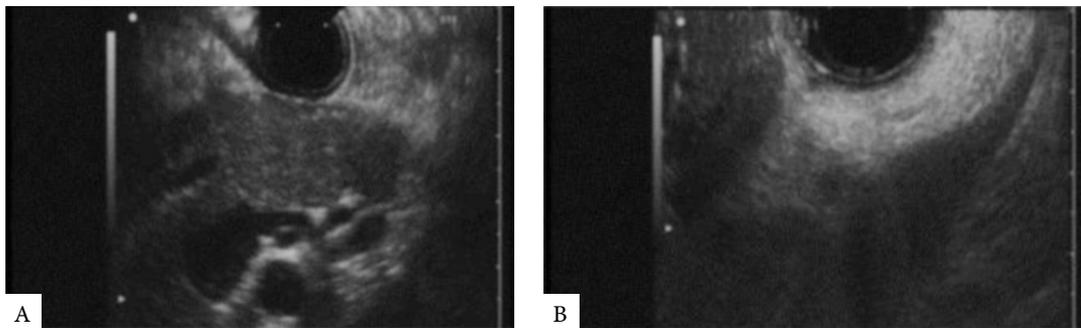
При невозможности проведения УЗИ, европейские эксперты рекомендуют использовать сывороточные биомаркеры и специальные шкалы для диагностики НАЖБП [23]. В скором времени врачи будут иметь возможность диагностировать НАЖБПЖ по результатам анализа крови. К такому мнению пришли авторы одного метаанализа 17 исследований (n=11 967), которые подчеркивают, что диагностировать стеатоз ПЖ можно при помощи некоторых биологических маркеров, без выполнения дорогостоящих визуализирующих исследований. 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), ХС ЛПВП (r= -0,33; 95% ДИ от -0,35 до -0,31), гликозилированного гемоглобина (r=0,39; 95% ДИ 0,30 до -0,48), инсулина (r=0,38; 95% ДИ 0,33–0,43), НОМА-IR (r=0,37; 95% ДИ от 0,30 до -0,44) [73]. Возможно, в скором времени будет разработана своеобразная диагностическая малоинвазивная панель для диагностики стеатоза ПЖ.

ЭндоУЗИ – уникальный метод эндоскопической диагностики, в ходе которого производится внутрисосудистое 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

Рисунок 10.
ЭндоУзи при НАЖБПЖ
(по N. Shaha et al., 2019 [70])

Примечание:
А – неизменная ПЖ,
В – стеатоз ПЖ.

Figure 10.
EndoUltrasound in the NAFLD
(by N. Shaha et al., 2019 [70])



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 (рис. 10). ЭндоУЗИ редко используется для диагностики НАЖБП [23].

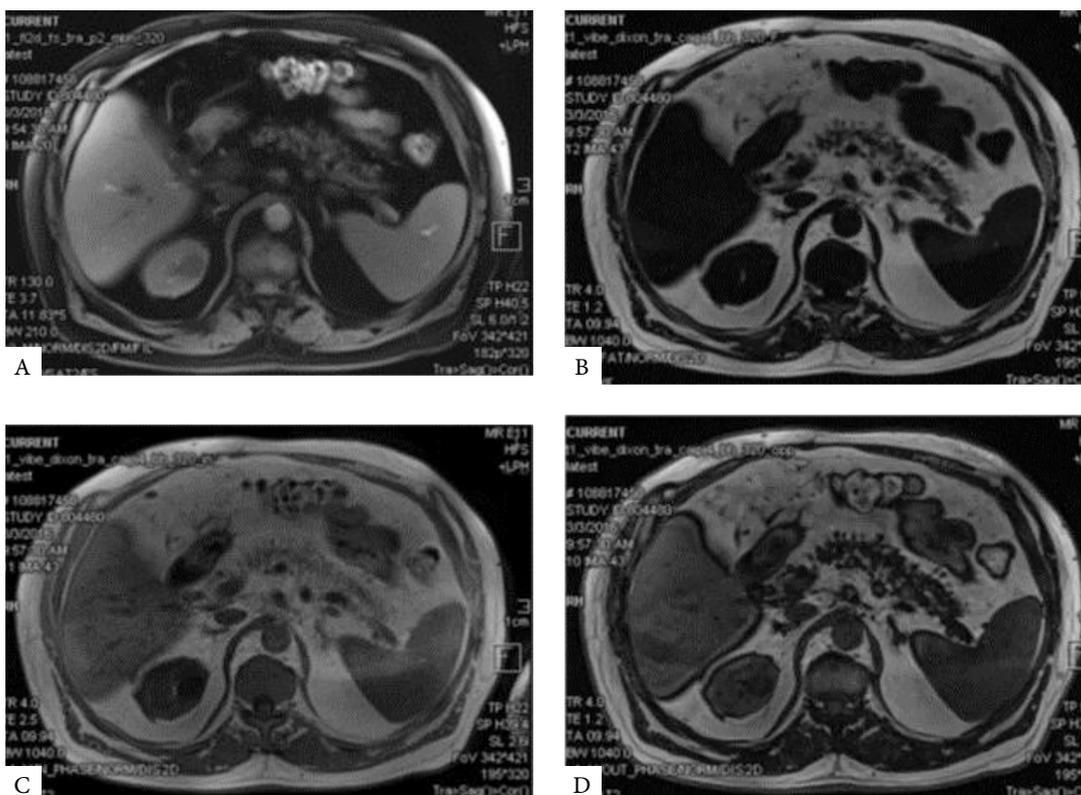
Эндоскопическое определение жесткости ткани ПЖ превосходит трансабдоминальные методики эластометрии (компрессионную, сдвиговой волны) по информативности и качеству получаемой информации [6, 37]. Поэтому во всем мире отдается предпочтение именно эндоскопической эластометрии для подтверждения стеатоза ПЖ [6, 37], тогда как для диагностики НАЖБП достаточно трансабдоминального определения жесткости печени [23]. 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 фекальной эластазы-1 (ФЭ-1; популярного скринингового теста для оценки ВНПЖ в клинической практике) [71]. 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 исключить прогрессирование патологического процесса и развитие рака ПЖ. По данным С. 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) [48]. Данная группа ученых подчеркивает необходимость проведения эндоУЗИ больным НАЖБПЖ с целью раннего обнаружения рака ПЖ [48].

КТ, МРТ позволяют верифицировать накопление СЖК в печени и ПЖ. В ходе КТ можно не только диагностировать стеатоз без использования рентген-контрастного вещества, но и произвести его количественную оценку (измеряя плотность печени, ПЖ по шкале Хаунсфильда), которая в достаточной

Рисунок 11.
МРТ пациента со стеатозом ПЖ 3-й степени
(по M. Tahtac et al., 2018 [86])

Figure 11.
MRI of a patient with 3rd degree pancreatic steatosis
(M. Tahtac et al., 2018 [86])



степени соответствует данным гистологического исследования [19, 37, 69, 70]. Ограничивает широкое использование КТ для диагностики НАЖБП, НАЖБПЖ относительно высокая доза рентгеновского облучения, которую получает обследуемый пациент, тогда как МРТ лишена этого недостатка (рис. 11).

Существует несколько протоколов для измерения степени стеатоза ПЖ, а использование МРТ-спектроскопии считается эквивалентной гистологическому исследованию [19, 37, 70]. 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 в проведении проспективных исследований [73].

Гистологическое исследование является «золотым стандартом» оценки содержания жира в печени и ПЖ, существует специальная гистологическая классификация липоматоза этих органов [51]. Однако рутинное проведение биопсии даже в ходе минимально инвазивного эндоУЗИ не является обязательным ни для подтверждения НАЖБП [23], ни для диагностики НАЖБПЖ [19, 37, 70].

Современные возможности коррекции НАЖБП и НАЖБПЖ

В настоящее время авторитетные международные общества – AASLD, EASL представили практические руководства по диагностике, ведению и лечению больных НАЖБП. Несмотря на то, что подобные согласительные документы в отношении НАЖБПЖ еще не разработаны, высказываются мнения о целесообразности терапии больных стеатозом ПЖ согласно рекомендациям по лечению НАЖБП [5, 51, 63, 66, 67]. Следовательно, схема терапии пациентов со стеатозом ПЖ должна предполагать коррекцию массы тела и других компонентов МС, модификацию образа жизни, рационализацию диеты, а также 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 её функциональной активности [5, 19, 51, 61, 66, 67, 98]. С этой целью рекомендуют соблюдать гипокалорийную диету, увеличить физические нагрузки, применять поведенческую терапию, в тяжёлых случаях – проводить бариатрическое вмешательство [35, 68]. Расширение физической активности способно уменьшать степень ожирения, в том числе висцерального и панкреатического. Например, в метаанализе 24 исследований (n=1383) показано, что выполнение физических упражнений ассоциировано с уменьшением размера висцеральной жировой ткани (–0,21; 95% ДИ от –0,37 до –0,05; p=0,01) [68]. 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 [68]. В более поздней публикации исследовалось влияние физической нагрузки на содержание жира в ПЖ и функцию β-клеток [35]. 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 [35].

Большой интерес представляют результаты исследований Н. Honka [36] и В. Gaborit [29], которые продемонстрировали снижение степени тяжести стеатоза ПЖ после выполнения бариатрического вмешательства. Авторы первой работы проанализировали состояние больных морбидным ожирением (n=27) спустя 6 мес. 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). Данные изменения оказались взаимосвязаны с улучшением гомеостаза глюкозы, нормализацией функции β-клеток и достижением ремиссии СД [36]. 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±3,2%) значительно превышали таковые у лиц с ожирением (14,0±3,3%; p=0,03) и худых пациентов (7,5±0,9%; p=0,0002) [29]. 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 (β=0,47; p=0,004), объем талии, уровня ТГ, значения индекса НОМА-IR (β=0,32; p=0,04). Наиболее важными предикторами накопления жира в ПЖ оказались СД 2-го типа, содержание олеиновой и мочевоы кислот, ТГ, ингибитора активатора плазминогена-1. Спустя 6 мес. после выполнения бариатрического вмешательства исследователи констатировали значимое снижение количества жира как в печени (–51,2±7,9%), так и в ПЖ (–43,8±7,0%), эти показатели стали практически соответствовать таковым у худых участников исследования [29]. Учитывая разрешение стеатоза ПЖ и уменьшение явлений ИР после бариатрической операции, авторы предполагают, что данный вид хирургического вмешательства способствует улучшению функции экзо- и эндокринных клеток ПЖ [29].

Ни один из фармакологических препаратов еще не получил официального одобрения для лечения ни НАЖБП, ни 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. Zsóri 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 [106].

В эксперименте доказана способность ингибитора ДПП-4 ситаглиптина уменьшать выраженность стеатоза печени [85], однако высказанное предположение о наличии аналогичного действия в отношении ПЖ подтвердилось лишь частично – подобный эффект зафиксирован в нескольких небольших работах, выполненных в 2010 гг., и, как правило, при комбинации его с другими препаратами (телмисартаном, метформином) [81]. Троглитазон, первый тиазолидинион, продемонстрировавший в экспериментальных работах способность снижать выраженность жировой инфильтрации ПЖ, запрещен к применению в США и Европе в связи с наличием значимых побочных действий, в том числе острой печеночной недостаточности [19, 51, 61, 67]. 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 ВНЖП, в том числе 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 химотрипсин, 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

Таблица 4.
Распространенность ВНПЖ при различных заболеваниях (по G. Capurso et al., 2019 [11])

Table 4.
Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in various diseases (by G. Capurso et al., 2019 [11])

ВНПЖ при заболеваниях ПЖ		ВНПЖ при экстрапанкреатической патологии	
Нозология	Распространенность, ассоциированные факторы	Нозология	Распространенность, ассоциированные факторы
ХП	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% Не соблюдение аглютеновой 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 CFTR I, II, III, VI классов	Оперативное вмешательство на органах пищеварения	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

чувствительность последней к кислому содержимому желудка, быстрая деградация при протеолизе определяют необходимость назначения современных ферментных препаратов, обладающих специальным покрытием в виде pH-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 ВППЖ. Оптимальный размер минимикросфер Креона (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 [11, 42]. Высокое pH в начальных отделах тонкого кишечника является пусковым фактором для растворения кислотоустойчивого кишечного покрытия и высвобождения ферментов в оптимальном месте, физиологически предназначенного для пищеварения, всасывания полезных нутриентов. Перечисленные особенности минимикросферического ферментного препарата (Креона) выгодно отличают его от других лекарственных средств, выпускаемых в виде мини-таблеток или мини-микросфер [11, 20, 30, 42].

Доказательная база эффективности последних в коррекции ВППЖ имеется, но она значительно уступает таковой Креона [20, 30].

Залогом эффективного купирования явлений ВППЖ 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 ВППЖ, поэтому правильная дозировка ферментного препарата – это та доза, которая помогает достичь указанной цели [20]. 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 [20]. 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 [11, 20, 30, 42].

Заключение

В настоящее время МС расценивается как полиморбидное состояние, предрасполагающие к возникновению сопутствующих заболеваний, в том числе – атеросклероза, СД, НАЖБП и НАЖБПЖ. НАЖБПЖ – относительно новое, но, вероятно, широко распространенное заболевание, которое можно рассматривать как панкреатическое проявление МС. НАЖБП и НАЖБПЖ имеют сходные патогенетические механизмы: эти патологии возникают на фоне МС, системной ИР, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов. Прогрессирование НАЖБП ассоциируется с увеличением ТКИМ, ККА, что сопровождается возрастанием риска развития субклинического и клинически значимого атеросклероза. Стеатоз ПЖ имеет различные метаболические последствия (ИР, СД 2-го типа, НАЖБП) и ассоциирован с развитием и прогрессированием тяжелых заболеваний ПЖ (ХП, рака). Стандарты ведения больных НАЖБПЖ еще не разработаны, основополагающими лечеб-

ными рекомендациями в настоящее время являются модификация образа жизни, снижение массы тела, увеличение физической нагрузки. Течение НАЖБПЖ сопровождается развитием ВППЖ, для коррекции которой необходимо назначить ЗФТ. Наиболее оптимальным является использование минимикросферических ферментных препаратов, высокая эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными исследованиями.

Завершая наше повествование, процитируем слова китайского философа Хун Цзычена: «Размеры пространства обусловлены нашим сознанием». Параллельные пространства НАЖБП и НАЖБПЖ становятся все ближе, раскрывая нам новые знания о механизмах своего возникновения и прогрессирования. Нам же остается только преодолеть границы двумерного пространства, увидеть точки соприкосновения между МС, НАЖБП и НАЖБПЖ, чтобы в дальнейшем разорвать порочный круг, формирующийся между ними.

Литература | References

1. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. и соавт. Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году?// Сучасна гастроентерологія, 2020, № 3, С. 96–110. <https://doi.org/10.30978/MG-2020-3-96>
- Gubergrits N. B., Belyaeva N. V., Lukashevich G. M. et al. Dokazatel'naya pankreatologiya: chto my znaem o khronicheskom pankreatite k 2020 godu? [Evidence-based pancreatology: what do we know about chronic pancreatitis by 2020?]. Sovremennaya*

gastroe'nterologiya – Modern gastroenterology, 2020, no. 3, pp. 96–110. <https://doi.org/10.30978/MG-2020-3-96>.

2. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н. и соавт. Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением// Вестник клуба панкреатологов, 2019, № 4, С. 30–33.

Starodubova A. V., Kosyura S. D., Livantsova E. N. et al. Diagnostika steatoza podzheludochnoj zhelezy` u lic s ozhireniem [Diagnosing pancreatic steatosis in obese

- patients]. *Vestnik kluba pankreatologov – Bulletin of the Pancreatology Club*, 2019, no. 4, pp. 30–33.
3. Acharya C., Navina S., Singh V.P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*, 2014, vol. 14, no. 5, pp. 403–408. doi:10.1016/j.pan.2014.06.004
 4. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*, 2017, no. 66, pp. 1138–53. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884
 5. Alempijevic T., Dragasevic S., Zec S. et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad Med J*, 2017, vol. 93, no. 1098, pp. 226–230. doi:10.1136/postgrad-medj-2016-134546
 6. Beger H.G., editors. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*, Oxford: Willey Blackwell, 2018, 1173 p.
 7. Bi Y., Wang J.L., Li M.L. et al. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, vol. 35, no. 5, e3142. doi:10.1002/dmrr.3142
 8. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*, 2014, no. 59, pp. 713–23. doi:10.1002/hep.26672
 9. Brown J.M., Hazen S.L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*, 2015, no. 66, pp. 343–59. doi:10.1146/annurev-med-060513-093205
 10. Brunner K.T., Pedley A., Massaro J.M. et al. Increasing liver fat is associated with progression of cardiovascular risk factors. *Liver Int*, 2020, vol. 40, no. 6, pp. 1339–1343. doi:10.1111/liv.14472.
 11. Capurso G., Traini M., Picicchi M. et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019, no. 12, pp. 129–139. doi:10.2147/CEG.S168266
 12. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A. et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol*, 2016, vol. 22, no. 34, pp. 7660–7675. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7660
 13. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018, no. 67, pp. 328–57. doi:10.1002/hep.29367
 14. Chiyanka C., Chan D.F., Hui S.C. et al. The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*, 2020, e12653. doi:10.1111/ijpo.12653
 15. Corey K.E., Misraji J., Gelrud L. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids Health Dis*, 2014, no. 13, p. 100. doi:10.1186/1476-511X-13-100
 16. Coulon S., Francque S., Colle I. et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, 2012, no. 59, pp. 442–9. doi:10.1016/j.cyto.2012.05.001
 17. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, no. 142, pp. 711–25.e6. doi:10.1053/j.gastro.2012.02.003
 18. DeFilippis A.P., Blaha M.J., Martin S.S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2013, no. 227, pp. 429–36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022
 19. Dite P., Blaho M., Bojkova M. et al. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 143–149. doi:10.1159/000505366
 20. 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 Jan;20(1):148]. *Pancreatology*, 2018, vol. 18, no. 8, pp. 847–854. doi:10.1016/j.pan.2018.09.016
 21. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R. et al. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 3, 567 p. doi:10.3390/cells9030567
 22. Emre A., Terzi S., Celiker E. et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2015, no. 116, pp. 1810–4. doi:10.1016/j.amjcard.2015.09.021
 23. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*, 2016, no. 64, pp. 1388–402. doi:10.1007/s00125-016-3902-y
 24. Ferrara D., Montecucco F., Dallegri F. et al. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*, 2019, vol. 234, no. 12, pp. 21630–21641. doi:10.1002/jcp.28821
 25. Francque S., Laleman W., Verbeke L. et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab Invest*, 2012, no. 92, pp. 1428–39. doi:10.1038/labinvest.2012.103
 26. Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*, 2016, no. 65, pp. 425–43. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.005
 27. Fraser A., Harris R., Sattar N. et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, no. 32, p. 741–50. doi:10.2337/dc08-1870
 28. Fujii M., Ohno Y., Yamada M. et al. 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, pp. 10–12. doi:10.1186/s12199-019-0763-2
 29. Gaborit B., Abdesselam L., 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, pp. 480–487. doi:10.1038/ijo.2014.126
 30. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. *ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2020, vol. 115, no. 3, pp. 322–339. doi:10.14309/ajg.0000000000000535
 31. Gerst F., Wagner R., Oquendo M.B. et al. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol Metab*, 2019, no. 25, pp. 1–10. doi:10.1016/j.molmet.2019.05.001
 32. Gill R.M., Belt P., Wilson L. et al. Centrizonal arteries and microvessels in nonalcoholic steatohepatitis.

- Am J Surg Pathol, 2011, no. 35, pp. 1400–4. doi:10.1097/PAS.0b013e3182254283
33. Guo K., Zhang L., Lu J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with late but not early atherosclerotic lesions in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2017, no. 31, pp. 80–5. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.09.008
 34. Hallsworth K., Hollingsworth K. G., Thoma C. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2013, no. 58, pp. 757–62. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.015
 35. 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, pp. 1817–1828. doi:10.1007/s00125-018-4627-x
 36. Honka H., Koffert J., Hannukainen J. et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, vol. 100, no. 5, pp. 2015–2023. doi:10.1210/jc.2014-4236
 37. Huang C.T., Lin C.K., Lee T. et al. Pancreatic Fibrosis and Chronic Pancreatitis: Mini-Review of Non-Histologic Diagnosis for Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 2, E87. doi:10.3390/diagnostics10020087
 38. Jaruvongvanich V., Wirunsawanya K., Sanguankeo A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 2016, no. 48, pp. 1410–7. doi:10.1016/j.dld.2016.09.002
 39. Kang J.H., Cho K.I., Kim S. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis beyond metabolic disorders in non-diabetic patients. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2012, no. 20, pp. 126–33. doi:10.4250/jcu.2012.20.3.126
 40. Kasumov T., Edmison J.M., Dasarathy S. et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2011, no. 60, pp. 776–81. doi:10.1016/j.metabol.2010.07.027
 41. Keskin M., Hayiroglu M.I., Uzun A. O. et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2017, no. 120, pp. 1720–6. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.107
 42. Ketwaroo G.A., Graham D. Y. Rational Use of Pancreatic Enzymes for Pancreatic Insufficiency and Pancreatic Pain. *Adv Exp Med Biol*, 2019, no. 1148, pp. 323–343. doi:10.1007/978-981-13-7709-9_14
 43. Kim J., Lee D. Y., Park S. et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation. *PLoS One*, 2017, no. 12, e0180118. doi:10.1371/journal.pone.0180118
 44. Kumar R., Priyadarshi R.N., Anand U. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 76–86. doi:10.14218/JCTH.2019.00051
 45. Lazar M.V., Eapen M., Nair H.R. et al. Correlation between insulin resistance and liver histology in patients with nonalcoholic steatohepatitis with and without obesity. *Indian J Gastroenterol*, 2020, vol. 39, no. 1, pp. 42–49. doi:10.1007/s12664-020-01024-z.
 46. Leamy A.K., Egnatchik R.A., Young J.D. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res*, 2013, no. 52, pp. 165–74. doi:10.1016/j.plipres.2012.10.004
 47. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggriani S. et al. 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, no. 15, pp. 174–7. doi:10.1186/s12876-015-0404-1
 48. Lesmana C., 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, pp. 4–7. doi:10.1002/jgh3.12032
 49. Ma J., Hwang S.J., Pedley A. et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*, 2017, no. 66, pp. 390–7. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.022
 50. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, vol. 11, no. 1, S209–16. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.033
 51. Majumder S., Philip N.A., Takahashi N. et al. Fatty Pancreas: Should We Be Concerned? *Pancreas*, 2017, vol. 46, no. 10, pp. 1251–1258. doi:10.1097/MPA.0000000000000941
 52. Mandai K., Uno K., Nakase K. et al. Association between hyperechogenic pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Med Ultrason*, 2019, vol. 46, no. 4, pp. 435–439. doi:10.1007/s10396-019-00949-z
 53. Mannisto V.T., Simonen M., Soininen P. et al. Lipoprotein subclass metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res*, 2014, no. 55, pp. 2676–84. doi:10.1194/jlr.P054387
 54. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2018, no. 41, pp. 372–82. doi:10.2337/dc17-1902
 55. 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, pp. 697–8. doi:10.3390/medicina55100697
 56. 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, pp. 1045–1047. doi:10.1016/j.transproceed.2004.04.032
 57. Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S. et al. Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is Independently Associated with Cardiovascular Risk in a Large Austrian Screening Cohort. *J Clin Med*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 1065–6. doi:10.3390/jcm9041065
 58. Pacana T., Cazanave S., Verdianelli A. et al. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 8, e0136822. doi:10.1371/journal.pone.0136822.
 59. Pickhardt P.J., Hahn L., Munoz del Rio A. et al. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. *Am J Roentgenology*, 2014, no. 202, pp. 752–8. doi:10.2214/AJR.13.11367
 60. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, vol. 16, no. 3, pp. 522–530. doi:10.1038/oby.2007.110

61. *Pinte L., Balaban D. V., Băicuș C. et al.* Non-alcoholic fatty pancreas disease – practices for clinicians. *Rom J Intern Med*, 2019, vol. 57, no. 3, pp. 209–219. doi:10.2478/rjim-2019-0005
62. *Pisto P., Santaniemi M., Bloigu R. et al.* Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open*, 2014, vol. 4, no. 3, e004973. doi:10.1136/bmjopen-2014-004973
63. *Prachayakul V., Aswakul P.* Pancreatic Steatosis: What Should Gastroenterologists Know? *JOP*, 2015, vol 16, no. 3, pp. 227–231.
64. *Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al.* Highrisk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology*, 2015, no. 274, pp. 693–701. doi:10.1148/radiol.14140933
65. *Puri P., Sanyal A. J.* Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2012, vol. 1, no. 4, pp. 99–103. doi:10.1002/cld.81
66. *Ramkissoon R., Gardner T. B.* Pancreatic Steatosis: An Emerging Clinical Entity. *Am J Gastroenterol*, 2019, vol. 114, no. 11, pp. 1726–1734. doi:10.14309/ajg.0000000000000262
67. *Romana B.S., Chela H., Dailey F. et al.* 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, pp. 547–554. doi:10.2174/1871530318666180328111302
68. *Sabag A., Way K.L., Keating S. et al.* Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 195–210. doi:10.1016/j.diabet.2016.12.006
69. *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, pp. 2018–67. doi:10.1259/bjr.20180267
70. *Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N. et al.* Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. S49–S56. doi:10.1002/ncp.10397
71. *Shobassy M., Husainat N., Tabash A. et al.* Endoscopic Ultrasound Findings in Patients Diagnosed with Exocrine Pancreatic Insufficiency by Low Fecal Elastase-1. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, no. 2019, pp. 5290642. doi:10.1155/2019/5290642
72. *Siddiqui M.S., Fuchs M., Idowu M. et al.* Severity of non-alcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, no. 13, pp. 1000–8.e3. doi:10.1016/j.cgh.2014.10.008
73. *Singh R.G., Yoon H. D., Poppitt S. et al.* Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, vol. 33, no. 8, pp. 10–11. doi:10.1002/dmrr.2918
74. *Singh R.G., Yoon H. D., Wu L. et al.* Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*, 2017, no. 69, pp. 1–13. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.012
75. *Sinn D.H., Kang D., Chang Y. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*, 2017, no. 66, pp. 323–9. doi:10.1136/gutjnl-2016-311854
76. *Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C. et al.* Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, vol. 92, no. 3, pp. 1023–1033. doi:10.1210/jc.2006-1055
77. *Smereczyński A., Kołaczzyk K.* Is a fatty pancreas a banal lesion? *J Ultrason*, 2016, vol. 16, no. 66, pp. 273–280. doi:10.15557/JoU.2016.0027
78. *Smits M.M., van Geenen E.* The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, no. 8, pp. 169–77. doi:10.1038/nrgastro.2011.4
79. *Sonmez A., Nikolic D., Dogru T. et al.* Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lipidol*, 2015, no. 9, pp. 576–82. doi:10.1016/j.jacl.2015.03.010
80. *Sookoian S., Pirola C. J.* Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*, 2008, no. 49, pp. 600–7. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.012
81. *Souza-Mello V., Gregório B. M., Cardoso-de-Lemos F. et al.* 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 (Lond)*, 2010, vol. 119, no. 6, pp. 239–250. doi:10.1042/CS20100061
82. *Sperling L.S., Mechanick J. I., Neeland I. et al.* The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015, no. 66, pp. 1050–67. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1328
83. *Sreedhar U.L., DeSouza S.V., Park B. et al.* A Systematic Review of Intra-pancreatic Fat Deposition and Pancreatic Carcinogenesis. *J Gastrointest Surg*, 2019, 10.1007/s11605-019-04417-4. doi:10.1007/s11605-019-04417-4
84. *Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S. et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, no. 8, pp. 948–963. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.050
85. *Sujishi T., Fukunishi S., Ii 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, pp. 244–253. doi:10.3164/jcbs.15-84
86. *Tahtac M., Algin O., Karakan T. et al.* Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*, 2018, vol. 29, no. 5, pp. 588–594. doi:10.5152/tjg.2018.17696
87. *Targher G., Byrne C. D., Lonardo A. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*, 2016, no. 65, pp. 589–600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013
88. *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, pp. 420–426. doi:10.1097/MPA.0000000000001252
89. *Tomita Y., Azuma K., Nonaka Y. et al.* Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*, 2014, vol. 43, no. 7, pp. 1032–1041. doi: 10.1097/MPA.0000000000000159.
90. *Treeprasertsuk S., Leverage S., Adams L. et al.* The Framingham risk score and heart disease in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 2012, no. 32, pp. 945–50. doi:10.1002/hep4.1391
91. *Tripodi A., Fracanzani A. L., Primignani M. et al.* Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2014, no. 61, pp. 148–54. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.025

92. *Tsatsoulis A., Mantzaris M. D., Bellou S. et al.* Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment – an evolutionary perspective. *Metabolism*, 2013, vol. 62, no. 5, pp. 622–633. doi:10.1016/j.metabol.2012.11.004
93. *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, pp. 37–41. doi:10.1016/j.ejim.2014.11.007
94. *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, pp. 478–485. doi:10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef
95. *VanWagner L. B., Wilcox J. E., Colangelo L. et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology*, 2015, no. 62, pp. 773–83. doi:10.1002/hep.27869
96. *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, no. 104, pp. 710–715. doi:10.1038/ajg.2008.77
97. *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, e237. doi:10.1371/journal.pbio.0060237
98. *Weng S., Zhou J., Chen X. et al.* Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 26, e11293. doi:10.1097/MD.00000000000011293
99. *Whitcomb D. C.* Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2006, no. 354, pp. 2142–2150. doi:10.1056/NEJMc054958
100. *Wong V. W., Wong G. L., Yeung J. C. et al.* Longterm clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study. *Hepatology*, 2016, no. 63, pp. 754–63. doi:10.1002/hep.28253
101. *Wu R., Hou F., Wang X. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification in a northern chinese population: a cross sectional study. *Sci Rep*, 2017, no. 7, pp. 9933–4. doi:10.1038/s41598-017-09851-5
102. *Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M. et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, no. 15, pp. 11–20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
103. *Yu T., Wang C.* Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig*, 2017, no. 8, pp. 735–747. doi:10.1111/jdi.12665
104. *Zhou J., Li M. L., Zhang D. et al.* The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 578–583. doi:10.1016/j.pan.2016.03.008
105. *Zhou Y. Y., Zhou X. D., Wu S. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Hepatology Communications*, 2018, vol. 2, no. 4, pp. 376–392. doi:10.1002/hep4.1155
106. *Zsóri G., Illés D., Ivány 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, pp. 289–295. doi:10.1089/met.2018.0086
107. *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, pp. 470–478. doi:10.2174/187152011795677445

К статье

Параллели между неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы: в поисках точек соприкосновения или взгляд сквозь призму метаболического синдрома (стр. 80–101)

To article

Parallels between non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic fatty pancreatic disease: looking for points of contact or regard through the lens of metabolic syndrome (p. 80–101)

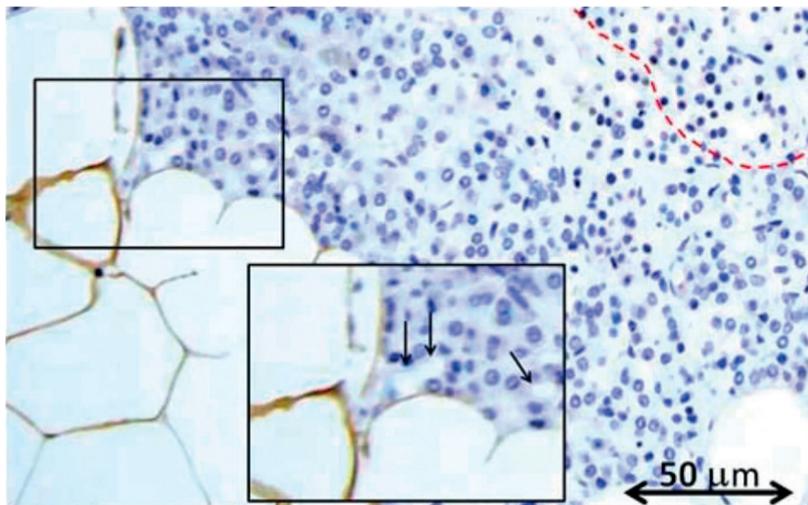


Рисунок 6.

Иммуногистохимия ПЖ (по S. Majomder et al., 2017 [51]).
Окрашивание пиперилином-1 (коричневый цвет). Вакуоли в панкреатических ацинарных клетках (черные стрелки) и островки (структура, обведенная красной пунктирной линией) не окрашиваются.

Figure 6.

Immunohistochemistry of pancreas (by S. Majomder et al., 2017 [51]).
The perilipin-1 is stained brown. The vacuoles in adjacent pancreatic acinar cells (black arrows) and islets (red dash-outlined structure) do not show staining.