

## ДИАГНОСТИКА СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

А. В. Стародубова<sup>1,2</sup>, С. Д. Косюра<sup>1,2</sup>, Е. Н. Ливанцова<sup>1</sup>, Ю. Р. Вараева<sup>1</sup>, А. А. Красилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, этиология, патогенез, диагностика, степени стеатоза поджелудочной железы.

Эпидемия ожирения стала основной проблемой здравоохранения во всем мире среди детей, подростков и взрослых. Согласно глобальным оценкам ВОЗ в 2016 году, распространенность ожирения почти утроилась между 1975 и 2016 годами. Примерно 13% взрослых во всем мире и 41 миллион детей в возрасте до 5 лет страдают ожирением [1]. Ожирение является основным компонентом метаболического синдрома в дополнение к нарушениям углеводного обмена, дислипидемии и гипертонии. Ожирение приводит к накоплению жира в нескольких органах, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, печень и поджелудочную железу. Печеночное отложение жира без значительного употребления алкоголя называют неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). По всему миру НАЖБП стала наиболее распространённым заболеванием печени, объединяющим состояния от доброкачественного стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза [2]. В то время как НАЖБП и ее связь с метаболическим синдромом широко изучалась в различных исследованиях, клиническое значение отложения жира в поджелудочной железе привлекло внимание только в последние годы. В настоящее время имеются ограниченные данные о фактической распространённости стеатоза ПЖ и/или неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ) вследствие недостатка стандартизированных скрининговых исследований и диагностических критериев. Доступны данные преимущественно перекрестных исследований на европейской и азиатской популяции. Wang и соав. описывали распространённость стеатоза ПЖ среди взрослого китайского населения около 16% [3]. Недавний мета-анализ и систематический обзор показали распространённость в 33% (95%ДИ:24%;41%). Стеатоз ПЖ ассоциировалась с повышенным риском артериальной гипертензии, сахарного диабета и метаболического синдрома [4]. Данные магнитно-резонансной томографии в 9 исследованиях с участием 1209 здоровых людей показали средний процент панкреатического жира 4,48%. Наблюдалась статистически

значимая корреляция между содержанием жира в поджелудочной железе и печени [4]. Количество жировой ткани в поджелудочной железе было выше у латиноамериканцев и европейцев, чем у афроамериканцев, и эта разница увеличивалась с возрастом [5, 6].

Панкреатический стеатоз описывается в литературе различными синонимами, включая жирную поджелудочную железу, жировую дегенерацию, жировую инфильтрацию и липоматоз поджелудочной железы [7, 8]. На данный момент нет единого подхода как терминологии, так и к классификации данного состояния [9]. Наиболее распространено подразделение на стеатоз ПЖ; липоматозную псевдогипертрофию; жировое замещение; жировую инфильтрацию; неалкогольную жировую болезнь ПЖ; неалкогольный стеатоз ПЖ и неалкогольный жировой стеатопанкреатит, предложенное М. М. Smits, E. J. M. van Geenen [10]. Вне зависимости от используемой терминологии и номенклатурных подразделений единым признаком развития стеатоза ПЖ является накопление жировой ткани в ПЖ, не связанное с потреблением алкоголя, инфекционными и вирусными процессами, воздействием токсических агентов и врожденными нарушениями обменных процессов [11].

### **ДИАГНОСТИКА**

Диагностика стеатоза ПЖ затруднена отсутствием характерных клинических признаков. В подавляющем большинстве случаев стеатоз ПЖ является диагностической находкой при проведении визуализирующих методов диагностики, назначенных по какой-либо причине [11].

### **Клинические особенности**

Наиболее распространенные клинические признаки включают в себя боли и дискомфорт в эпигастральной области и/или левом подреберье, связанные с приёмом пищи, иногда боли могут иррадиировать в спину. Иногда при развитии стеатоза ПЖ может возникать учащение и послабление стула.

При жировой инфильтрации экзокринной части ПЖ может возникать экзокринная недостаточность, которая проявляется снижением содержания эластазы в кале менее 200 мкг/г. При тяжёлом течении стеатоза и развитии стеатопанкреатита прогрессирование экзокринной недостаточности может приводить к появлению стеатореи [8, 12].

Большой интерес вызывает взаимосвязь между жировой инфильтрацией островкового аппарата ПЖ и развитием инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома. Распространённость стеатоза ПЖ ассоциируется с инсулинорезистентностью, нарушением питания, ожирением, метаболическим синдромом, возрастом [11]. Однако дальнейшие исследования необходимы для определения, что является первопричиной – накопление жировой ткани, провоцирующее нарушение

метаболических процессов или, наоборот, метаболические нарушения, приводящие к постепенному накоплению жировой ткани в ПЖ.

### **Лабораторная диагностика**

Для стеатоза ПЖ не характерно наличие специфических лабораторных отклонений и/или маркеров. В ряде случаев может наблюдаться незначительное повышение уровней тощачковой гликемии, печёночных трансаминаз, лептина, снижение уровня липазы сыворотки крови; развитие атерогенной дислипидемии, наличие инсулинорезистентности, признаков МС. При этом не характерно повышение уровней амилазы.

### **Ультразвуковое исследование и эндосонография**

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является относительно недорогим и неинвазивным методом диагностики стеатоза ПЖ. При использовании в качестве эталонной плотности эхогенность почки вместо печени ультразвуковыми признаками панкреатического стеатоза является повышенная эхогенность тела поджелудочной железы [13, 14]. Следует учитывать, что практические навыки специалиста и качество оборудования также играют определенную роль в диагностических возможностях данного метода, так чувствительность УЗИ варьирует от 37 до 94%, а специфичность – от 48 до 100% [15]. Фиброз поджелудочной железы также проявляется в виде гиперэхогенной акустической тени, что является другим недостатком УЗИ. При проведении трансабдоминального УЗИ выделяют три степени тяжести по J. S. Lee et al. и A. Smereczynski, K. Kolaczyk [15, 16]: I степень — ПЖ не увеличена, эхогенность повышена и соответствует жировой ткани в области верхней брыжеечной артерии, селезеночная вена, верхняя брыжеечная артерия и панкреатический проток поддаются визуализации; II степень — повышенная эхогенность на фоне затухания сигнала за задней поверхностью ПЖ, сниженная визуализация селезеночной вены, верхней брыжеечной артерии и протока ПЖ; III степень — снижение ультразвуковой проводимости ПЖ, извитые нечеткие контуры, не визуализируются селезеночная вена, верхняя брыжеечная артерия и проток ПЖ.

Однако при сравнении эхогенности ПЖ с паренхимой почки, печени, селезенки возможна гипердиагностика стеатоза ПЖ. По данным исследований предложены критерии УЗ диагностики [17]: норма – плотность ПЖ соответствует плотности кортикального слоя почки; лёгкая степень стеатоза ПЖ – плотность ПЖ выше плотности кортикального слоя почки, но ниже забрюшинной клетчатки; умеренная степень – плотность ПЖ соответствует плотности забрюшинной клетчатки; тяжёлая степень – плотность ПЖ выше плотности забрюшинной клетчатки [18].

Эндосонография имеет преимущество перед УЗИ, поскольку позволяет визуализировать всю поджелудочную железу и одновременно оценивать её эхогенность по отношению к окружающим тканям. Эндосонография подразделяет тяжесть стеатоза ПЖ на 4 степени в зависимости от эхогенности поджелудочной железы и главного панкреатического протока по сравнению с селезенкой [19]. Степень I и II соответствует нормальной поджелудочной железе, в то время как степени III и IV соответствуют стеатозу поджелудочной железы. Однако эти методы визуализации не позволяют провести количественную оценку панкреатического стеатоза.

### **Эластография**

Относительно новый метод исследования, определяющий эластичность тканей и широко распространенный в диагностике НАЖБП. Анатомическое расположение ПЖ затрудняет использование классической ультразвуковой эластографии. Дополнительным преимуществом обладают методы динамической эластографии (транзиентная и с применением акустических радиационных импульсов давления). Ряд исследований демонстрирует снижение эластичности ПЖ при прогрессировании стеатоза, однако результаты неоднозначны и на данный момент эластография не рассматривается как диагностический метод при оценке стеатоза ПЖ [20]

### **Компьютерная томография**

Компьютерная томография (КТ) (с контрастным усилением или без него) представляет собой быстрый метод структурной и количественной оценки степени жировой инфильтрации поджелудочной железы с использованием единиц Хаунсфилда. Признаком жировой инфильтрации является уменьшение плотности поджелудочной железы относительно плотности селезенки. При КТ с контрастным усилением области нормальной паренхимы между жировыми отложениями проявляется усилением сигнала. Однако имеются противоречивые данные о точности оценки стеатоза поджелудочной железы с помощью КТ. В исследовании Lee и соав. сравнивались результаты трансабдоминального УЗИ и КТ [21]. У пациентов с диагностированной НАЖБПЖ по данным КТ и без таковой отсутствовали различия в клинико-биохимических показателях. Это можно объяснить вариабельностью степени тяжести стеатоза поджелудочной железы на основании шкалы Хаунсфилда. Kim и соав. обнаружили, что показатели плотности КТ имеют сильную взаимосвязь со степенью стеатоза поджелудочной железы по данным гистологического исследования, а также с нарушением гомеостаза глюкозы [21]. Стоит учитывать, что КТ не позволяет дифференцировать распределение жировой ткани в ПЖ (диффузное интерлобулярное, жировое замещение и т.д.) и визуализирует эктопическую жировую ткань в качестве диффузного распределения [22].

## **Магнитно-резонансная томография**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также доступна для диагностики стеатоза поджелудочной железы, хотя и значительно превосходит по стоимости альтернативные методы. МРТ считается лучшим методом визуализации и широко используются для оценки жировой инфильтрации поджелудочной железы. МРТ может давать артефакты вследствие близлежащего висцерального жира. Кроме того, МРТ позволяет определять содержание жировой ткани количественными методами [23]. Современные методики МРТ позволяют значительно повысить чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ. По данным МРТ стеатоз ПЖ диагностируется при содержании жировой ткани в ПЖ более 10,4%.

## **Магнитно-резонансная спектроскопия**

Степень жировой инфильтрации по данным МРС значимо коррелирует с уровнем триглицеридов в островковых клетках, что позволяет рассматривать МРС в качестве косвенного метода оценки жировой инфильтрации внутри островков. Предполагается, что результаты одновоксельной МРС наиболее сопоставимы с гистологическими и биохимическими показателями, что делает этот метод наиболее предпочтительным и точным («золотой стандарт») для оценки стеатоза поджелудочной железы [24, 25]. Относительно новый метод МРТ, так называемая трёхмерная интеративная декомпозиция с асимметрией ультразвукового сигнала и оценкой методом наименьших квадратов (three-dimensional iterative decomposition with echo asymmetry and least squares estimation, IDEAL), является более точным методом оценки стеатоза поджелудочной железы в сравнении с классической МРС [26].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Стеатоз ПЖ является относительно новым заболеванием, которое все чаще признается в клинической практике в связи с ростом эпидемии ожирения. НАЖБПЖ достаточно легко диагностируется с помощью различных методов визуализации, однако редко учитывается в рутинной клинической практике из-за отсутствия литературных данных о патогенезе и естественном течении. Диагностический поиск для исключения стеатоза ПЖ целесообразен у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и признаками МС. На первом этапе диагностика стеатоза ПЖ необходимо проведение УЗИ. При необходимости возможно назначение КТ, МРТ и МРС, однако их «рутинное» использование для диагностики НАЖБП не представляется целесообразным на данный момент. В план обследования пациентов с выявленным стеатозом ПЖ необходимо включать биохимический анализ крови с определением липидного профиля, активности

печёночных трансаминаз, липазы, уровня глюкозы для уточнения метаболических состояний, ассоциированных с избыточным накоплением жировой ткани в ПЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Obesity and overweight 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (дата обращения 06.05.2019).
2. Diehl A. M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // The New England journal of medicine. – 2017. – N 377 (21). – С. 2063-2072.
3. Wang C. Y., Ou H. Y., Chen M. F., Chang T. C., Chang C. J. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population // Journal of the American Heart Association. – 2014. – N 3(1). – С. e000297.
4. Singh R. G., Yoon H. D., Wu L. M., Lu J., Plank L. D., Petrov M. S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and metaregression // Metabolism: clinical and experimental. – 2017. – N 69. – С. 1-13.
5. Smits M. M., van Geenen, E. J. The clinical significance of pancreatic steatosis // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2011. – N 8(3). – С. 169-177.
6. Wu W. C., Wang C. Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: casecontrol retrospective study // Cardiovascular diabetology. – 2013. – N 12. – С. 77.
7. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome // Cardiology research and practice. – 2014. – N 2014. – С. e943162.
8. Rebours V., Gaujoux S., d'Assignies G., Sauvanet A., Ruszniewski P., Lévy P., Paradis V., Bedossa P., Couvelard A. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN) // Clinical Cancer Research. – 2015. – N 21. – С. 3522–3528.
9. Mathur A., Zyromski N. J., Pitt H. A., Al-Azzawi H., Walker J. J., Saxena R., Lillemoe K. D. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer // Journal of the American College of Surgeons. – 2009. – N 5(208). – P. 989–994.
10. Smits M.M., van Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis // Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. – 2011. – N 3(8). – P. 169–177.
11. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Omer E. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease // Pancreatic Disease & Nutrition Therapy. – 2019. – N 34(S1). – P. S49-S56.
12. Souza-Mello V., Gregório B. M., Relvas-Lucas B., da Silva Faria T., Aguila M. B., Mandarim-de-Lacerda C. A. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice // Pancreas. – 2011. – N 5(40). – P. 715–722.

13. Honka H., Koffert J., Hannukainen J. C., Tuulari J. J., Karlsson H. K., Immonen H., Oikonen V., Tolvanen T., Soinio M., Salminen P., Kudomi N., Mari A., Iozzo P., Nuutila P. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow// *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2015. – N 100(5). – С. 2015-2023.
14. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease // *World J Gastroenterol*. – 2016. – N 22(34). – P. 7660-75.
15. Smereczyński A., Kołaczyk K. Is a fatty pancreas a banal lesion? // *Journal of Ultrasonography*. – 2016. – N 66(16). – P. 273–280.
16. Lee J. S., Kim S. H., Jun D. W., Han J. H., Jang E. C., Park J. Y., Son B. K., Kim S. H., Jo Y. J., Park Y. S., Kim Y. S. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – N 15(15). – P. 1869–1875.
17. Косюра С. Д., Павловская Е. В., Стародубова А. В., Строкова Т. В., Красилова А. А., Поленова Н. В. Поражение поджелудочной железы при ожирении // *Лечебное дело*. – 2016. – N 3. – С. 100–104.
18. 1. Стародубова А.В., Косюра С.Д., Ливанцова Е.Н., Вараева Ю.Р., Красилова А.А. Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением // *Лечебное дело*. – 2018. – N 1. – С. 32-35.
19. Lesmana C. R. A., Gani R. A., Lesmana L. A. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) as Risk Factor for Pancreatic Cancer Based on Endoscopic Ultrasound (EUS) Examination: A Single Center Experience // *Gastroenterology*. – 2017. – N 152(5). – С. S897.
20. Goertz R.S., Schuderer J., Strobel D., Pfeifer L., Neurath M.F., Wildner D. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor // *Eur J Radiol*. – 2016. – N 85(12). – P. 2211- 2216.
21. Fraulob J.C., Ogg-Diamantino R., Fernandes-Santos C., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet//*Journal of clinical biochemistry and nutrition*. – 2010. – N 46(3). – С. 212-223.
22. Matsumoto S., Mori H., Miyake H., et al. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT // *Radiology*. – 1995. – N 194( 2). – P. 453- 458.
23. Bray T.J., Chouhan M.D., Punwani S., Bainbridge A., Hall-Craggs M.A. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology // *Br J Radiol*. – 2018. – N 91(1089). – P. 20170344.
24. Lingvay I., Esser V., Legendre J.L., et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – N 94( 10). – P. 4070- 4076.

25. Livingstone R.S., Begovatz P., Kahl S., et al. Initial clinical application of modified Dixon with exible echo times: hepatic and pancreatic fat assessments in comparison with (1H) MRS // MAGMA. – 2014. – N 27(5). – P. 397- 405.
26. Szczepaniak L.S., Victor R.G., Mathur R., et al. Pancreatic steatosis and its relationship to  $\beta$ -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations // Diabetes Care. – 2012. – N 35(11). – P. 2377- 2383.