

СТЕАТОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – «БЕЛОЕ ПЯТНО» ПАНКРЕАТОЛОГИИ

Стеатоз поджелудочной железы был описан 80 лет назад. В настоящее время благодаря ультразвуковой диагностике, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии установлено, что стеатоз (неалкогольная жировая болезнь) поджелудочной железы, как правило, возникает при ожирении и метаболическом синдроме. Установлена связь стеатоза поджелудочной железы с развитием сахарного диабета 2-го типа и более тяжелым течением острого панкреатита. Снижение массы тела приводит к уменьшению содержания жира в поджелудочной железе.

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, стеатоз печени, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, ультразвуковая диагностика

АКТУАЛЬНОСТЬ И ИСТОРИЯ

Повсеместно медики отмечают увеличение части популяции с избыточной массой тела и метаболическим синдромом. С этой патологией ассоциированы социально значимые тяжелые заболевания: артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет. Как правило, при ожирении и метаболическом синдроме наблюдается стеатоз печени или стеатогепатит. Более того, эти поражения печени при исключении алкогольной этиологии начинают рассматриваться как составная часть метаболического синдрома.

Изменения поджелудочной железы при избыточной массе тела и метаболическом синдроме описываются значительно реже. Такая ситуация вполне понятна, если учесть, что биопсия поджелудочной железы, в отличие от печени, выполняется крайне редко. Изучение академического вопроса об изменениях гистологической структуры поджелудочной железы у пациентов с ожирением путем проведения биопсии вряд ли приемлемо по этическим соображениям. Исследование секционного материала ограничено быстрым посмертным аутолизом поджелудочной железы. При раке поджелудочной железы возможно сопутствующее исследование патогистологической структуры органа при использовании послеоперационного материала, однако такая ситуация наблюдается редко. Поэтому объективно сложно изучать патологию поджелудочной железы, которая сама по себе не является причиной оперативного вмешательства или смерти.

В 1933 г. Robertson Ogilvie, изучая в Эдинбурге посмертную морфологию поджелудочной железы у 19 пациентов с ожирением и 19 человек без такового, впервые описал стеатоз поджелудочной железы. Ogilvie обнаружил, что при отсутствии ожирения в поджелудочной железе содержится 9% жира, а у полных умерших – 17% [1]. В дальнейшем было выявлено, что количество жира в поджелудочной железе повышается с увеличением возраста [2]. Затем было установлено, что у больных сахарным диабетом 2-го типа и при выраженном атеросклерозе содержание жира в поджелудочной железе превышает 25% [3]. Это положение было подтверждено при появлении

ультразвуковой диагностики (УЗД), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Распространенность повышенного накопления жира в поджелудочной железе у здоровых и больных людей неизвестна из-за нечеткости определения термина.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В медицинской литературе существует несколько терминов для описания состояния, которое характеризуется повышенным содержанием жира в поджелудочной железе: липоматоз поджелудочной железы; стеатоз поджелудочной железы; жировое замещение (replacement); жировая инфильтрация; «жирная» поджелудочная железа (fatty pancreas); липоматозная псевдогипертрофия; неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (nonalcoholic fatty pancreas disease – naFPD); неалкогольный жировой стеатопанкреатит (табл. 1) [2, 4, 5]. Различные варианты определений имеют в своем большинстве отличающуюся морфологическую основу изменений.

■ Среди многообразия названий, отражающих накопление внутриклеточного жира в паренхиме органа, в текущей практике наиболее целесообразно использовать термин «стеатоз поджелудочной железы»

Анализ дефиниций привел голландских ученых M. Smits и E. van Geenen к мнению, что термины *липоматоз*, *стеатоз* и *«жирная» поджелудочная железа* являются наиболее общими и могут использоваться для всех вариантов накопления жира в поджелудочной железе. Стеатоз является универсальным термином, отражающим накопление внутриклеточного жира в паренхиме органа. Жировое замещение имеет принципиально другой смысл, подразумевающий гибель паренхиматозных клеток и появление вместо них жировых (адипоцитов). Этот процесс наблюдается при гемохроматозе, вирусной инфекции и обструкции панкреатических протоков. Жировое замещение является необратимым процессом, при этом стеатоз как накопление жира в обычно существующих клетках потенциально обратим.

Установлено уменьшение стеатоза поджелудочной железы при снижении массы тела и, по некоторым данным, в случае применения троглитазона. Старый термин *жировая инфильтрация* заменен на более современный *неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы*, сформулированный по аналогии с патологией печени [4]. Такую гипотезу о возможной последовательности *стеатоз → хронический панкреатит → рак поджелудочной железы* высказал профессор Н. Pitt в 2006 г. в президентском послании на VII Мировом конгрессе Международной гепатопанкреатобилиарной ассоциации в Шотландии.

M. Smits и E. van Geenen рекомендуют термин *неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы* использовать в случаях ассоциации стеатоза с ожирением или метаболическим синдромом [4]. Как и липоматозная псевдогипертрофия, стеатоз сопровождается увеличением поджелудочной железы, причем это увеличение может быть диффузным или более локальным и не всегда ассоциироваться с ожирением. M. Smits и E. van Geenen полагают, что липоматозная псевдогипертрофия является вариантом крайне выраженного накопления жира в поджелудочной железе.

Клинические и инструментальные классификационные системы стеатоза поджелудочной железы отсутствуют.

Таким образом, среди многообразия названий, отражающих накопление внутриклеточного жира в паренхиме органа, в текущей практике наиболее целесообразно использовать термин *стеатоз поджелудочной железы*, а в случаях метаболического синдрома, вероятно, в дальнейшем будет применяться термин *неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы*.

ЭТИОЛОГИЯ

Ожирение и возраст

Ожирение является наиболее частой причиной панкреатического стеатоза. При ожирении адипоциты инфильтрируют ткань поджелудочной железы.

С увеличением возраста также наблюдается повышение содержания жира в железе.

Врожденные синдромы

Жировое замещение наблюдается при муковисцидозе, синдроме Швахмана – Даймонда (аутосомно-рецессивная врожденная недостаточность поджелудочной железы, проявляется в грудном возрасте, сопровождается задержкой общего развития, в т. ч. роста, в крови – нейтрофилопения, островки Лангерганса обычно не поражаются), синдроме Йохансона – Близзарда (аутосомно-рецессивная врожденная патология с нарушением развития поджелудочной железы, носа, головы, задержкой умственного развития, нарушением слуха, роста) и гетерозиготной карбоксилэстеразной мутации.

■ Поджелудочная железа обладает большим функциональным резервом: достаточно сохранения 10% нормально функционирующей паренхимы, чтобы удовлетворить потребности пищеварения в липазе и других ферментах панкреатического сока

Гемохроматоз

При гемохроматозе железо откладывается в различных органах, в т. ч. и в поджелудочной железе, что вызывает жировое замещение и развитие внешне- и внутрисекреторной недостаточности.

Вторичная перегрузка железом при многочисленных трансфузиях крови также может привести к жировому замещению паренхимы в поджелудочной железе.

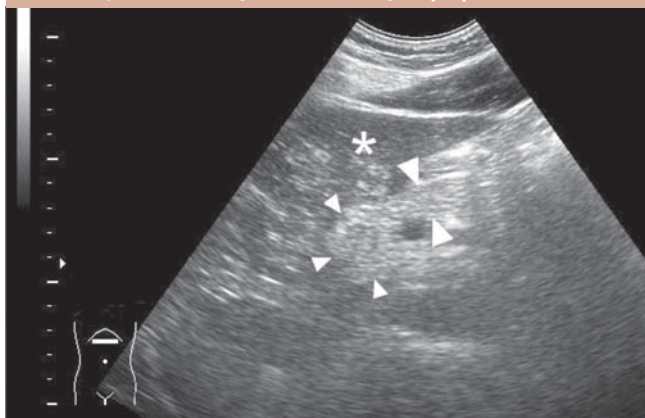
Токсические вещества и медикаменты

Стеатоз поджелудочной железы, судя по отдельным данным, наблюдается при синдроме Кушинга и/или при терапии глюкокортикостероидами. Росиглитазон и неoadъювантный препарат химиотерапии гемцитабин также замечены как причина развития панкреатического стеатоза.

Таблица 1. Терминология, используемая для характеристики повышенного содержания жира в поджелудочной железе

| Термин для обозначения патологии поджелудочной железы | Характеристика | Авторы (ссылка в списке литературы) |
|---|--|-------------------------------------|
| Липоматоз | Замещение жиром экзокринных желез Жировая инфильтрация | [5] [6] |
| Стеатоз | Накопление жира в островках или в ацинусах Накопление жира в панкреатических адипоцитах | [7] [8] |
| «Жирная» поджелудочная железа | Общий термин накопления жира в поджелудочной железе | – |
| Липоматозная псевдогипертрофия | Увеличенная поджелудочная железа; экзокринные клетки замещены адипоцитами, нет связи с ожирением | [9] |
| Жировое замещение | Гибель ацинарных клеток с последующим их замещением адипоцитами | [10] |
| Жировая инфильтрация | Инфильтрация адипоцитами поджелудочной железы как следствие общего ожирения | [11] |
| Неалкогольная жировая болезнь | Увеличенное содержание жира в поджелудочной железе | [12] |
| Неалкогольный жировой стеатопанкреатит | Панкреатит, вызванный накоплением панкреатического жира или развившийся на фоне неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы | [12], [13] |

Рисунок 1. Эхограмма поджелудочной железы при стеатозе у больного метаболическим синдромом. Головка (мелкие стрелки) и тело (крупные стрелки) поджелудочной железы имеют повышенную эхогенность, превышающую печеночную (*)



Другие причины

Жировое замещение в поджелудочной железе наблюдается при вирусных инфекциях. Отмечено развитие панкреатического стеатоза при СПИДе.

Обструкция панкреатического протока вызывает некроз ацинарных клеток с замещением их жиром в течение 48 ч.

Описаны случаи стеатоза поджелудочной железы при заболевании хроническим вирусным гепатитом В, а также при развитии цирроза печени.

МОРФОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании поджелудочной железы в случае стеатоза выявляется возрастание количества адипоцитов. Для количественной оценки M. Smits и E. van Geenen разработали (но опубликовали в весьма кратком виде) гистологическую панкреатическую липоматозную шкалу (Pancreatic lipomatosis score) [4, 14]. Внутриклеточный жир во внешнесекреторных и островковых клетках оценивается при электронной микроскопии или использовании иммуногистохимических методик.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При незначительном или умеренном накоплении жира в поджелудочной железе клиническая симптоматика отсутствует. Наш опыт показывает, что нередко у пациентов со стеатозом поджелудочной железы наблюдается симптом Тужилина (симптом «красных капелек», «капелек кровавой росы») – красные возвышающиеся пятнышки правильной округлой формы (сосудистые аневризмы), не исчезающие при надавливании и расположенные на верхней половине туловища и животе. Этот симптом общепринято считать признаком хронического панкреатита, однако признак не является специфичным.

При резко выраженном стеатозе появляется внешнесекреторная недостаточность со стеатореей. Как известно,

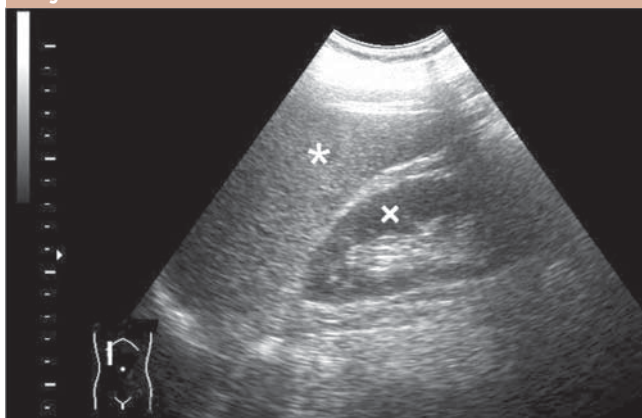
поджелудочная железа обладает большим функциональным резервом: достаточно сохранения 10% нормально функционирующей паренхимы, чтобы удовлетворить потребности пищеварения в липазе и других ферментах панкреатического сока. Поэтому клинических проявлений заболеваний обычно нет. При резко выраженном стеатозе отмечена связь с сахарным диабетом 2-го типа и раком поджелудочной железы.

Выявление стеатоза поджелудочной железы осуществляется инструментальными методами при помощи УЗД, КТ и МРТ. При УЗД стеатоз поджелудочной железы проявляется диффузным повышением эхогенности органа, структура обычно однородная (рис. 1), размеры по верхней границе нормы или слегка превышают ее, контуры ровные, часто нечеткие. Обычно такие изменения обозначаются в ультразвуковом заключении как диффузные изменения поджелудочной железы. В норме эхогенность поджелудочной железы равна или незначительно выше эхогенности нормальной печени. Эхогенность нормальной печени у здоровых людей слегка выше эхогенности паренхимы почки. При жировой болезни печени ее эхогенность выше, чем у почечной паренхимы (рис. 2). Фиброз поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании также проявляется повышением эхогенности, что исключает применение УЗД как скринингового высокоспецифичного метода.

При КТ плотность поджелудочной железы в единицах Hounsfield снижается и становится примерно равной таковой у селезенки. Граничная точка для диагностики стеатоза поджелудочной железы при КТ пока не определена.

Современная МРТ-техника в состоянии не только констатировать размеры органа и гомогенные изменения структуры при стеатозе, но и оценить содержание липидов, а при протонной магнитно-резонансной спектроскопии количественно оценить содержание триглицеридов [15]. Вместе с тем исследований по данной проблеме очень мало и нет общепринятых критериев МРТ-диагностики стеатоза поджелудочной железы.

Рисунок 2. У того же пациента эхогенность паренхимы печени (*) значительно превосходит эхогенность паренхимы правой почки (х), что свидетельствует о стеатозе печени



■ АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Ожирение является составной частью метаболического синдрома. При ожирении происходит жировая инфильтрация различных органов (печень, сердце, поджелудочная железа, поперечно-полосатая мускулатура). Установлена ассоциация панкреатического стеатоза с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени [4, 16]. Чем выше содержание панкреатического жира по данным МРТ, тем больше его обнаруживается в печени по результатам гистологического исследования. Что касается фиброза печени, то там корреляция является обратной [17].

■ **Стеатоз поджелудочной железы и повышенное содержание висцерального жира ухудшают прогноз у больных раком поджелудочной железы**

Установлено, что стеатоз поджелудочной железы регистрируется перед возникновением сахарного диабета 2-го типа. У пациентов с нарушением теста толерантности к глюкозе и повышенной инсулинорезистентностью панкреатический жир имеет отрицательную корреляцию с секрецией инсулина. Есть данные, что даже при отсутствии диабета неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы отрицательно коррелирует с функцией β -клеток. В то же время результаты одного из недавних обзоров показали безвредность стеатоза и отсутствие его липотоксического воздействия на β -клетки [18]. Выявление стеатоза поджелудочной железы представляется вполне естественным у больных сахарным диабетом 2-го типа, учитывая, что, как правило, это люди с повышенной массой тела. Стеатоз поджелудочной железы может развиваться как следствие ожирения.

Если накопление жира в поджелудочной железе по данным МРТ-спектроскопии опережает аналогичный процесс в других органах, то стеатоз поджелудочной железы следует рассматривать как предиктор развития сахарного диабета 2-го типа [19].

Экзокринная функция при стеатозе поджелудочной железы изучена недостаточно. При тяжелом поражении может развиваться клинически значимое нарушение внешнесекреторной функции с классическими проявлениями мальабсорбции (диарея, стеаторея, потеря массы тела, гиповитаминозы). Даже при умеренном стеатозе предполагается некоторое нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Достаточно установленным фактом является более тяжелое течение острого панкреатита при ожирении и, соответственно, в случае стеатоза поджелудочной железы. Имеется теоретическое обоснование этого факта, основанное на провоспалительном влиянии адипокинов, хемокинов и цитокинов, продуцируемых адипоцитами.

Ожирение ассоциировано с более высокой частотой развития злокачественных опухолей различных локализаций

(рак эндометрия, почки, молочной железы, толстой кишки и пищевода). Если последовательность *стеатогепатит* → *цирроз* → *рак печени* является общепризнанной, то вероятность повышения риска возникновения рака поджелудочной железы при ее стеатозе через развитие хронического панкреатита является хотя и вполне логичной [13], но с малой доказательной базой из-за небольшого количества исследований. Выявлен интересный факт: риск возникновения рака поджелудочной железы повышается, если ожирение возникло в молодом возрасте.

Диссеминация метастазов рака поджелудочной железы при стеатозе происходит более активно. Стеатоз поджелудочной железы и повышенное содержание висцерального жира ухудшают прогноз у больных раком поджелудочной железы.

После панкреатодуоденэктомии вероятность возникновения панкреатического свища выше при стеатозе поджелудочной железы в сравнении с железой обычной структуры.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Специфического лечения панкреатического стеатоза не существует. Развитие секреторной недостаточности поджелудочной железы требует стандартных лечебных мероприятий. В случае внешнесекреторной недостаточности терапия основывается на применении заместительных ферментных препаратов.

Препараты для заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы должны:

- иметь в своем составе липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую тепловой баланс организма;
- быть устойчивыми к соляной кислоте;
- обладать максимумом действия при pH 5–7;
- иметь хорошую переносимость;
- не иметь в своем составе токсичных компонентов;
- быть доступными по цене для пациентов.

Важным условием успешной терапии является оптимальное содержание в препарате липазы, т. е. активность липазы за связкой Трейца составляет менее 8% от исходного уровня, что говорит о ее нестабильности при транзите после приема пищи.

■ **Для компенсации экзокринной недостаточности поджелудочной железы эффективна заместительная ферментная терапия препаратами, содержащими панкреатин**

Для компенсации экзокринной недостаточности поджелудочной железы эффективной является заместительная ферментная терапия препаратами, содержащими панкреатин.

Следует помнить, что те дозировки ферментных препаратов, которые обеспечивают купирование клинических проявлений экзокринной недостаточности ПЖ (напри-

мер, нормализацию консистенции стула), в ряде случаев бывают недостаточны для купирования синдрома мальабсорбции и восстановления трофологического статуса. И здесь, помимо оценки динамики уровня эластазы-1 в кале, необходимо оценивать показатели висцерального пула белка. Причинами неэффективности заместительной терапии могут быть неправильно установленный диагноз, стеаторея внепанкреатического происхождения (лямблиоз, целиакия, избыточное микробное обсеменение тонкой кишки), нарушение режима применения препарата (снижение кратности, прием асинхронно с едой), недостаточное количество принимаемого фермента, потеря активности препарата в связи с его длительным или неправильным хранением, инактивация фермента в кислом содержимом желудка.

Лечебная тактика ведения пациентов с ХП, СПЖ в рамках метаболического синдрома в комплексной терапии подразумевает коррекцию нарушений липидного обмена, борьбу с избыточной массой тела, стеатозом не только ПЖ, но и в первую очередь печени. В этой ситуации целесообразно назначение препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды и снижающих уровень холестерина. Пациентам с СПЖ при панкреатической недостаточности показана терапия ферментными препаратами.

При СПЖ логично рекомендовать мероприятия по снижению избыточной массы тела, включающие рационализацию образа жизни (физические нагрузки) и питания. Установлено, что снижение массы тела даже на 8,9% приводит к статистически значимому уменьшению содержания жира в поджелудочной железе [20].



ЛИТЕРАТУРА

1. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol.*, 1933, 37, 3: 473-481.
2. Olsen T.S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1978, 86A: 367-373.
3. Stamm B.H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathol.*, 1984, 15: 677-683.
4. Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. 8: 169-77.
5. Patel S, Bellon EM, Haaga J, Park CH. Fat replacement of the exocrine pancreas. *Am. J. Roentgenol.* 1980. 135: 843-845.
6. Raeder H, Haldorsen I, Erlsland L et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes*. 2007. 56: 444-9.
7. Tushuizen ME, Bunck CK, Pouwels PJ et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007. 30: 2916-21.
8. Mathur A, Zurowski N, Pitt H et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2009. 208: 989-94.
9. Altinel D, Basturk O, Sarmiento JM et al. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity. *Pancreas*. 2010. 39: 392-7.
10. Walters M.N. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J. Pathol. Bacteriol.* 1966, 92: 547-57.
11. Pinnick KE, Collins S, Londres C et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008. 16: 522-30.
12. Mathur A, Marine M, Lu D et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*. 2007. 9: 312-8.
13. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)*. 2007. 9: 92-7.
14. van Geenen EJM, Smits MM, Schreuder T et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Pancreas*. 2010. 39: 1185-90.
15. Lingvay I, Esser V, Legendre JL et al. Noninvasive Quantification of Pancreatic Fat in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94: 4070-76.
16. Lee JS, Kim SH, Jun DW et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2009. 15: 1869-75.
17. Patel NS, Peterson MR, Brenner DA et al. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013. 37: 630-9.
18. van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010. 13: 478-85.
19. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS et al. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Internat. J. Obesity*. 2010. 34: 396-400.
20. Rossi AP, Fantin I F, Zamboni GA et al. Effect of moderate weight loss on hepatic, pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutrit. Diabet.* 2012. 2. 32; doi:10.1038/nutd.2012.5.