

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Самсонова Н. Г.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы.

Самсонова Наталья Геннадьевна

E-mail: ngsamsonova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Существуют различные пути развития жирового перерождения (стеатоза) поджелудочной железы (ПЖ), что в свою очередь доказывает его полиэтиологичность: от банального избыточного питания, связанного с пищевым поведением больного, до нарушений на генном уровне. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при метаболическом синдроме (МС) выступает воспаление тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Изменения ПЖ характерные для МС не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы; метаболический синдром; патогенез; диагностика.

SUMMARY

There are different ways of development of fatty degeneration (steatosis) of pancreas, which in turn proves its poly etiology: from the banal over-nutrition, associated with food behavior of patients, to violations at the gene level. Trigger mechanism of pancreatic pathology progression in metabolic syndrome (MS) appears inflammation closely accompanied with fatty infiltration of organ in obesity. Typical for MS CHANGES OF PANCREAS ARE not only secondary on its background but also contribute to the progression of the syndrome and its complications, closing pathogenetic circle.

Keywords: pancreatic steatosis, metabolic syndrome, pathogenesis, diagnosis.

История изучения изменений ПЖ при ожирении насчитывает вот уже около 100 лет, когда в 1930-е годы J. H. Schaefer и R. F. Ogilvie провели сравнительные исследования между весом ПЖ и общей массой тела человека. Они показали, что у тучных людей масса ПЖ была больше, чем у людей с нормальной массой тела [1; 2]. В дальнейшем, с появлением лучевых методов исследования, была выявлена высокая корреляция между стеатозом ПЖ, избыточным весом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [3].

В современных экспериментальных работах на подопытных животных (мыши, крысы), которые получали специальную диету, богатую жирами, была показана достоверная связь между режимом питания и стеатозом ПЖ с последующим развитием дисфункции β -клеток и формированием СД 2-го типа [4; 5]. У особой подопытных животных,

страдающих ожирением, ПЖ содержала больше общего панкреатического жира, триглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК), но достоверно меньше фосфолипидов и холестерина (ХС) по сравнению с мышами с неизменной массой тела. В связи с тем, что СЖК являются субстратом перекисного окисления липидов, тем самым способствуя нарушению целостности клеточных мембран клеток ПЖ, одновременно повышая выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), данными исследователями было сделано предположение, что выявленные отличия могут быть связаны с провоспалительной активностью жировой ткани. Так впервые этими авторами был предложен термин неалкогольный стеатопанкреатит.

Имеются экспериментальные данные относительно влияния эндотоксинемии на развитие стеатоза ПЖ с формированием СД 2-го типа [6].

В исследовании van Geenen и соавт. [7] была продемонстрирована прямая связь между неалкогольной жировой болезнью печени и поджелудочной железой. Авторы сделали заключение о том, что внутрилобулярное и тотальное ожирение ПЖ (стеатоз) достоверно зависело от активности стеатогепатита ($p = 0,02$ и $p = 0,03$).

Нарушение липидного обмена проявляется атерогенной дислипидемией, при которой происходит значительное повышение концентрации СЖК в паренхиме ПЖ, что в свою очередь приводит как к снижению активности инсулина, так и к дисфункции β -клеток и главным образом к их апоптозу, что подтверждается рядом исследований [8; 9].

Ряд исследователей до сих пор изучают в экспериментах другие причины развития инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, является одной из главных в развитии МС и стеатоза ПЖ (к которым относятся агенты, усиливающие воспалительную реакцию, такие как фактор транскрипции NF- κ B и его активатор IKK- β [10; 11], selenoprotein P [12], адипокины (лептин, апелин, оментин и т. д.)) [13].

Следует отметить, что к панкреатогенным факторам также относятся алкоголь и желчнокаменная болезнь, которые тоже могут приводить к развитию стеатоза ПЖ [14].

Таким образом, можно предполагать совершенно различные пути развития жирового перерождения (стеатоза) ПЖ, что в свою очередь доказывает его полиэтиологичность (от банального избыточного питания, связанного с пищевым поведением больного, до нарушений на генном уровне).

Большинство исследователей сходятся в одном: клиничко-функциональное состояние ПЖ при МС представляет собой дисметаболическую панкреатопатию (стеатоз, липогенный панкреатит, неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы), которая заключается в диффузном развитии жировой ткани во всех отделах органа и сочетается с вялотекущим воспалением на фоне ожирения/МС [2; 4; 14].

Мировой рост числа онкологических заболеваний на фоне ожирения также затрагивает проблему стеатоза ПЖ. Так, в некоторых работах отмечена высокая вероятность развития злокачественных образований ПЖ на фоне ее стеатоза [15]. Помимо этого, хронический панкреатит, протекающий на фоне стеатоза ПЖ, характеризуется более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом для жизни [14; 16].

Однако клиничко-функциональное состояние ПЖ при МС, а также диагностические особенности стеатоза ПЖ изучены недостаточно [17; 18]. В литературе представлено незначительное количество работ, в основном это обзорные статьи или экспериментальные работы, в которых мало уделено внимания клиничко-функциональному состоянию ПЖ при МС [4; 16; 19]. При этом опубликованные в данных работах исследования носят противоречивый характер.

Все вышеперечисленное, несомненно, определяет актуальность проблемы стеатоза ПЖ и, в частности, его клинических особенностей и вопросов диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Следует отметить, что специфических клинических проявлений стеатоза ПЖ не существует. Ведущим признаком стеатоза ПЖ является болевой синдром, который отличается от хронического панкреатита тем, что он менее выражен. Схожим остается его локализация и иррадиация. При этом данный синдром редко сопровождается диспепсическими явлениями, такими как рвота, тошнота, вздутие живота [14]. Обращает на себя внимание и тот факт, что стеатоз ПЖ часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени, холестерозом желчного пузыря, хронической ишемической болезнью органов пищеварения и т. д., которые относятся к атероген-ассоциированным заболеваниям.

Некоторыми отличительными признаками характеризуется и внешний вид больных со стеатозом ПЖ. У этих больных индекс массы тела (ИМТ) нормальный либо, как правило, превышает норму ($> 30 \text{ кг/м}^2$), что отличает их от больных с хроническим панкреатитом. Для больных с ХП характерно снижение ИМТ (менее 25 кг/м^2) [14].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

При обследовании больных со стеатозом ПЖ, применяются как общеклинические, лабораторные, так и инструментальные методы исследования. В биохимическом анализе крови наиболее часто выявляется гиперхолестеринемия, преимущественно за счет триглицеридов, и невысокий уровень амилаземии, а также имеется тенденция к гипергликемии и более высокими показателями в сыворотке крови γ -глутамилтранспептидазы. Для хронического панкреатита характерно более высокое значение показателей воспаления, таких как лейкоцитоз, СОЭ, и повышенный уровень амилаземии.

Из наиболее доступных инструментальных методов исследования в диагностике стеатоза ПЖ чаще всего применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) [20], чувствительность которого варьирует от 37 до 94%, а специфичность — от 48 до 100% [21]. При УЗИ стеатоз ПЖ отображается в виде неравномерного повышения эхогенности железы, сочетающегося с некоторой неотчетливостью внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости) и смазанностью контуров (рис. 1). Сочетание УЗ-признаков НАЖБП и стеатоза ПЖ отмечается в 68%, стеатоза ПЖ и нормальной УЗ-картины печени — в 30% случаев, и лишь в 2%



Рис. 1. УЗ-картина стеатоза поджелудочной железы.



Рис. 2. КТ-признаки стеатоза поджелудочной железы (стрелками обозначена ПЖ).

признаки стеатоза печени не ассоциируются со стеатозом ПЖ [22].

Следует отметить, что интерпретация ультразвуковых критериев стеатоза несет большой элемент субъективизма врача по сравнению с методикой расчета денситометрических параметров, полученных при проведении компьютерной томографии (КТ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaefer J. H. The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study // *Anat. Rec.* — 1926. — Vol. 32. — P. 119–132.
2. Ogilvie R. F. A quantitative estimation of the pancreatic islet tissue // *Q. J. Med.* — 1937. — Vol. 6. — P. 287–300.
3. Ogilvie R. F. A quantitative estimation of the pancreatic islet tissue // *Q. J. Med.* — 1937. — Vol. 6. — P. 287–300.
4. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight // *Acta Path. Microbiol. Scand.* — 1978. — Sect. A. — Vol. 86. — P. 367–373.
5. Mathur A., Marine M., Lu D. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease // *HPB.* — 2007. — Vol. 9. — P. 312–318.
6. Gullo L., Salizzoni E., Serra C. et al. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33, № 4. — P. 351–353.

В связи с этим наряду с УЗ-методом диагностики стеатоза ПЖ необходимо использовать КТ. Данный метод рассматривается как неинвазивный метод исследования, позволяющий достоверно диагностировать стеатоз ПЖ. Прямыми признаками стеатоза ПЖ при КТ служат снижение денситометрических показателей (< 30 единиц Хаусмана (ед. Н)), дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками (рис. 2). На рисунке представлена КТ-картина нескольких последовательно выполненных срезов, на основе которых можно четко определить изменения ПЖ во всех ее отделах. В то же время плотность нормальной ткани ПЖ существенно выше и составляет 35–50 ед. Н.

Следует отметить, что чаще встречается распространенный характер стеатоза ПЖ. На сканограммах он выглядит в виде ослабления сигнала. Реже отмечаются так называемые локальные формы, что требует дифдиагностики с очаговым поражением ПЖ. Обычно они встречаются в теле и хвосте ПЖ, реже — в области головки. Трудности в дифдиагностике стеатоза ПЖ от очаговых поражений ПЖ отмечается при невыраженном стеатозе. В связи с этим КТ не рассматривается в качестве единственно достоверного метода исследования. В таких случаях для уточнения диагноза стеатоза ПЖ используется магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая точнее подтвердить предполагаемую патологию. Таким образом, лучевые методы диагностики (КТ, МРТ) позволяют объективизировать диагностику стеатоза ПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенное свидетельствует о сопряженности МС со стеатозом ПЖ. В связи с этим представляется важным уточнить особенности состояния ПЖ при МС, поскольку, с одной стороны, изменения функций ПЖ имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС, таких как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, с другой стороны, гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, а также микроциркуляторные нарушения отягощают состояние ПЖ.

7. Hsieh P. S., Chan J. Y., Shyu J. F. et al. Mild portal endotoxemia induces subacute hepatic inflammation and pancreatic beta-cell dysfunction in rats // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 38, № 9. — P. 640–648.
8. Van Geenen E.-Jan. M., Smits M. M., Schreuder T. C. M. A. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39, № 8. — P. 1185–1190.
9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
10. Fain J. N., Madan A. K., Hiler M. L. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 2273–2282.

11. *Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 183–190.
12. *Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R. et al.* IKK-beta links inflammation of obesity-related insulin resistance // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 191–198.
13. *Misu H., Ishikura K., Kurita S. et al.* Inverse Correlation between Serum Levels of Selenoprotein P and Adiponectin in Patients with Type 2 Diabetes // *PLoS ONE* — 2012. — Vol. 7, № 4. — P. 349–352.
14. *Fantuzzi G., Mazzone T.* Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 996–1003.
15. *Шифрин О. С.* Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии: дис. ... докт. мед. наук — М., 2008. — 215 с.
16. *Mathur A., Zyromski N.J., Pitt H.A. et al.* Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer // *J. Am. Col. Surg.* — 2009. — Vol. 208, № 5. — P. 989–994.
17. *Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколина И. А. и др.* Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 32–37.
18. *Feigelson J., Pecau Y., Poquet M. et al.* Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30, № 2. — P. 145–151.
19. *Kim K.H., Kim C.D., Ryu H.S. et al.* Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis // *J. Korean. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 14, № 5. — P. 578–581.
20. *Корочина И. Э.* Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 26–37.
21. *Reuss J., Rettenmaier G.* Transabdominal ultrasonography in pancreatic diseases // *Schweiz. Med. Wochenschr.* — 1993. — Vol. 29, № 123 (21). — P. 1049–1058.
22. *Opacic M., Rustemovic N., Pulanic R. et al.* Percutaneous pancreatography under ultrasonographic guidance // *Acta Radiol.* — 1996. — Vol. 37, № 1. — P. 75–78.
23. *Фадеев Г. Д., Просоленко К. А., Дубров К. Ю.* Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными // *Вестн. клуба панкреатологов* — 2010. — № 1. — С. 21–25.