


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ**

УТВЕРЖДАЮ

Главный внештатный специалист  
гастроэнтеролог Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней лечебного факультета  
Федерального государственного  
автономного образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, академик РАН

В.Т. Ивашкин

« 01 » 11  2016 г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный внештатный специалист  
диетолог Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации  
Председатель профильной комиссии по  
диетологии Экспертного совета в  
сфере здравоохранения Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации, академик РАН

В.А. Тутельян



11 2016 г.

**ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ**

*Методические рекомендации*

**Организация разработчик:** ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

**Авторы:**

ФИО	Ученая степень, ученое звание	Название учреждения
А.В. Стародубова	д.м.н.	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
О. С. Шифрин	д.м.н., профессор	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Т.В. Строкова	д.м.н., профессор РАН	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
С.Д. Косюра	к.м.н., доцент	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Е.В. Павловская	к.м.н.	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
А.Г. Сурков	к.м.н.	ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

**Одобрено 27 октября 2016 года на заседании профильной комиссии по диетологии  
Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

В методических рекомендациях изложены современные принципы диагностики стеатоза поджелудочной железы при ожирении в разных возрастных группах. Методические рекомендации предназначены для терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, студентов высших медицинских учебных заведений, курсантов сертификационных, тематических циклов, циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения поисковых научных исследований по созданию новых медицинских технологий профилактики, лечения и реабилитации алиментарно-зависимых заболеваний по теме: «Изучение состояния желудочно-кишечного тракта при ожирении с использованием инновационных методов диагностики (0529-2016-0001)» («Программа диагностики патологии поджелудочной железы при ожирении»).

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

ИМТ - индекс массы тела

НАЖБПЖ - неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

ПЖ - поджелудочная железа

МС – метаболический синдром

ХС - холестерин

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаратаминотрансфераза

ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза

УЗИ - ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	6
2. Этиология стеатоза поджелудочной железы	7
3. Номенклатура, терминология, определение	8
4. Диагностика	12
4.1. Жалобы	12
4.2. Морфологическая диагностика	12
4.3. Лабораторное обследование	15
4.4. Инструментальные методы диагностики стеатоза поджелудочной железы	15
4.4.1. Ультразвуковое исследование	15
4.4.1.1. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование	15
4.4.1.2. Эндоскопическое ультразвуковое исследование	20
4.4.2. Компьютерная томография	23
4.4.3. Магнитно-резонансная томография	23
5. Стеатоз поджелудочной железы у детей	25
6. Список литературы	26

## 1. ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается рост распространенности ожирения как среди взрослого населения, так и среди детей [1]. При ожирении, прежде всего при его висцеральной форме, часто наблюдается эктопическое отложение жировой ткани в различных органах и тканях: сердце, мышцах, почках, печени (неалкогольная жировая болезнь печени), а также в поджелудочной железе. Ожирение и сопровождающая его гиперлипидемия способствуют развитию жировой инфильтрации печени и поджелудочной железы (ПЖ), перенасыщению желчи холестерином и образованию мелких камней в билиарном тракте, а употребление жирной пищи приводит к избыточной продукции холецистокинина, панкреатических ферментов и нарушению оттока панкреатического сока [2-4]. Активно обсуждается, что ожирение и употребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров, красного мяса связано с поражением ПЖ [2,3], а также значение стеатоза ПЖ в развитии сахарного диабета 2 типа, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, острого и хронического панкреатита, а также рака поджелудочной железы [4]. В настоящее время большинство осложнений ожирения объединяют термином «метаболический синдром» (МС). По современным представлениям, МС представляет собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления. Считается, что одним из важнейших признаков МС является наличие абдоминального ожирения, которое рассматривается как независимый предвестник инсулинорезистентности, проатерогенных изменений липидного спектра и повышения артериального давления. Обсуждается возможность включения в критерии диагностики МС неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а в настоящее время – и стеатоза ПЖ [4].

В 20-х годах прошлого века Schaefer J.H. опубликовал данные, что у людей с ожирением масса ПЖ выше, чем у людей с нормальной массой тела [5]. Морфология стеатоза ПЖ была описана несколько позже, в 30-х годах XX века Ogilvie R.F. установил, что у умерших людей с ожирением содержание жира в ПЖ было выше, чем у умерших без ожирения (17 и 9% жира, соответственно) [6]. В 1978 г. Olsen по данным аутопсии продемонстрировал, что содержание жира в ПЖ повышается как с возрастом, так и с нарастанием степени ожирения [7]. Позже было выявлено, что количество жира в ПЖ не только ассоциировано со значениями индекса массы тела (ИМТ), объемом висцерального жира, но также увеличивается при наличии дислипидемии, МС, неалкогольной жировой

болезни печени, сахарного диабета 2 типа, в том числе при выраженном атеросклерозе [8-14].

По некоторым данным, частота стеатоза ПЖ в общей популяции может составлять от 16 до 35% (по данным исследований, проведенных в странах Азии) [8,11,13], у детей – до 10% (по результатам анализа данных госпитализированных пациентов детского возраста) [15].

Установлено негативное влияние ожирения на исходы заболеваний ПЖ. У больных ожирением чаще развиваются тяжелые формы, а также системные и местные осложнения острого панкреатита. Отмечено увеличение смертности, увеличение длительности госпитализации, а также более высокие расходы на госпитализацию при остром панкреатите у пациентов с морбидным ожирением, по сравнению с пациентами без морбидного ожирения [16-18]. Риск возникновения рака ПЖ при наличии ожирения повышается в 2 раза, и особенно он высок при наличии абдоминального ожирения [19]. Отмечено двукратное повышение смертности при наличии ожирения у пациентов с аденокарциномой протоков ПЖ [20].

Установлено, что наличие стеатоза ПЖ ассоциируется с высокой частотой развития и тяжестью течения хронического панкреатита [14, 21], и раком ПЖ [14, 21-24]. При панкреатодуоденэктомии у пациентов со стеатозом ПЖ повышен риск интраоперационного кровотечения и формирования послеоперационной панкреатической фистулы (свища) [25,26].

## 2. ЭТИОЛОГИЯ СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Возможные причины накопления триглицеридов в ПЖ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Этиология стеатоза поджелудочной железы (адаптировано из [11,13,14, 27-36])

<b>Причины формирования стеатоза поджелудочной железы</b>	<b>Примечания</b>
Возраст	Частота стеатоза ПЖ увеличивается с возрастом
Избыточная масса тела, ожирение	Большую роль играет наличие висцерального ожирения
Сахарный диабет 2 типа	Также обсуждается роль ранних нарушений углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак) в формировании стеатоза ПЖ
Употребление алкоголя	Более 14 г в неделю
Недостаточность питания	Квашиоркор
Наследственные синдромы и болезни	Муковисцидоз
	Синдром Швахмана-Даймонда (Shwachman-Diamond syndrome, SDS)

	Синдром Йохансона-Близзарда (Johanson-Blizzard syndrome)
	Гетерозиготная мутация липазной карбоксилэстеразы
Гемохроматоз	Гиперферритинемия
Вторичная перегрузка железом	При многочисленных трансфузиях крови
Токсические вещества и медикаменты	Терапия глюкокортикостероидами, синдром Кушинга
	Неoadьювантный препарат химиотерапии гемцитабин
	Октреотид
Вирусные инфекции	ВИЧ, СПИД
	Хронический вирусный гепатит В
	Реовирус
Дополнительные факторы риска	
Пол	Чаще встречается у мужчин
Национальность	Чаще встречается у представителей европеоидной и монголоидной рас (латиноамериканцев), чем негроидной
Питание	Питание с высокой квотой жиров
Нарушения липидного обмена	Преимущественно наличие гипертриглицеридемии
Метаболический синдром	Включает наличие абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного и липидного обмена.

По-видимому, для диагностики стеатоза ПЖ, связанного с наличием ожирения (неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы) должно быть исключено наличие других причин стеатоза, прежде всего прием токсических веществ, алкоголя, определенных лекарственных препаратов (глюкокортикостероидов, гемцитабина), вирусных инфекций (гепатит В, ВИЧ, СПИД), переливания крови в анамнезе, гемохроматоз, наследственные заболевания или синдромы.

### 3. НОМЕНКЛАТУРА, ТЕРМИНОЛОГИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В настоящее время не выработано единых подходов к терминологии, определению и критериям диагностики состояний, характеризующихся повышенным содержанием жира в ПЖ. В русско- и англоязычной литературе используется множество различных терминов и синонимов. Наиболее широко цитируется номенклатурная классификация Smits M. и van Geenen E., 2011 (таблица 2) [14, 37]. По мнению авторов представленной номенклатуры, существует необходимость в разработке дифференцированных подходов к диагностике состояний, сопровождающихся накоплением триглицеридов в секреторных (ацинозных) клетках, или в бета-клетках, или во внутрисекреторной жировой ткани,



отсутствие критериев для такой диагностики ограничивает использование имеющейся классификации.

Таблица 2. Номенклатура состояний, характеризующихся накоплением жира в поджелудочной железе с учетом этиологических факторов и клинических последствий, согласно классификации M. Smits и E. van Geenen [14,37].

Наименование	Определение
Стеатоз поджелудочной железы	Накопление жира в поджелудочной железе вследствие различных причин, все варианты накопления (общие термины)
Липоматоз поджелудочной железы	
Жировая болезнь поджелудочной железы «Жирная» поджелудочная железа	
Липоматозная псевдогипертрофия	«Экстремальный» вариант накопления жира в поджелудочной железе. Тотальное или локальное увеличение поджелудочной железы; замещение экзокринных клеток адипоцитами, при отсутствии связи с ожирением
Жировое замещение	Замещение адипоцитами погибших ацинарных клеток (например, при вирусных инфекциях, гемохроматозе, обструкции панкреатических протоков), необратимый процесс
Жировая инфильтрация	Инфильтрация адипоцитами в связи с ожирением
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	Накопление жира в поджелудочной железе, связанное с ожирением или метаболическим синдромом
Неалкогольный стеатоз поджелудочной железы	Накопление жира в поджелудочной железе, связанное с ожирением или метаболическим синдромом без признаков воспаления
Неалкогольный жировой стеатопанкреатит	Панкреатит, развившийся на фоне накопления жира в поджелудочной железе, связанного с ожирением или метаболическим синдромом в отсутствие других этиологических факторов

Стеатоз является универсальным термином, отражающим накопление внутриклеточного жира в паренхиме органа. Наряду с ним, в современной отечественной литературе избыточное накопление жировой ткани в поджелудочной железе может обозначаться как «липоматоз», «жировая инфильтрация», «жировая болезнь поджелудочной железы» или «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы», в англоязычной – «жирная» поджелудочная железа (fatty pancreas) и др. При этом разными терминами могут быть обозначены как состояния с одинаковым морфологическим субстратом, так и с разным. В связи с этим необходимо внести ясность и терминологически разделить разные формы

накопления жира в поджелудочной железе. С учетом данных литературы, можно выделить липоматоз (замещение жиром экзокринных желез, внеацинарное накопление жира), и стеатоз (внутриацинарное накопление жира в паренхиме органа). Считается, что липоматоз ПЖ – необратим, а стеатоз ПЖ рассматривается как потенциально обратимый процесс [14, 28]. Поскольку диагностическая биопсия ПЖ проводится крайне редко, дифференцировать стеатоз и липоматоз ПЖ в рутинной клинической практике затруднительно.

Другие термины, как правило, определяют состояния с иной морфологической основой (липоматозная псевдогипертрофия, жировое замещение) или являются более узкими. Неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы, жировую инфильтрацию, стеатоз поджелудочной железы связывают с наличием ожирения и метаболического синдрома [4, 14, 28, 29, 37].

Отсутствие единой номенклатуры, четкого определения, критериев диагностики стеатоза ПЖ при ожирении (неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы) не позволяет оценить его истинную распространенность, связанные с ним риски для здоровья и сформировать единые позиции о необходимости профилактики и лечения.

Существует потребность в введении единой номенклатуры, включая единую терминологию для обозначения патологических изменений, сопровождающихся повышенным накоплением жира в ПЖ, связанных с наличием ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, а также в стандартизации диагностических критериев. По аналогии с диагнозом «неалкогольная жировая болезнь печени» при поражении ПЖ, связанном с ожирением и метаболическим синдромом, представляется целесообразным использовать термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы».

**Стеатоз поджелудочной железы** – жировая инфильтрация поджелудочной железы с внутриацинарным накоплением жира, при отсутствии или минимально выраженной активности воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы, которая часто ассоциируется с наличием ожирения и метаболического синдрома [4,14,27].

**Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ)** – заболевание, при котором наблюдаются изменения в поджелудочной железе в виде внутриацинарного накопления жира, связанное с наличием ожирения и/или метаболического синдрома, часто сопровождающееся нарушениями углеводного и липидного обмена, включает неалкогольный стеатоз поджелудочной железы, вероятно связано с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, экзокринной

недостаточности ПЖ, острого панкреатита, рака поджелудочной железы, и формированием панкреатического свища при операциях на ПЖ (таблица 3) [4,27,41,51].

**Неалкогольный стеатопанкреатит** – появление клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических признаков воспаления (интенсивные абдоминальные боли по типу панкреаталгии, гиперамилаземия, гиперамилазурия, воспалительные изменения ткани ПЖ и перипанкреатической клетчатки, нивелирование жировых прослоек и повышение плотности ткани ПЖ по сравнению с предыдущими исследованиями) на фоне стеатоза ПЖ, при отсутствии других причин (см. критерии исключения, таблица 3) [4,27,41,51]. Многие специалисты поддерживают идею самостоятельного существования неалкогольного стеатопанкреатита [31].

Таблица 3. Диагностика неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы.

<b>КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ</b>	<b>КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ</b>
<b>ОСНОВНЫЕ</b>	
Ожирение, индекс массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м <sup>2</sup>	Должно быть исключено:
или	
Абдоминальное ожирение с окружностью талии более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин	злоупотребление алкоголем (употребление алкоголя более 14 г в неделю)
или	прием токсических веществ
Метаболический синдром	
Признаки стеатоза по данным КТ	прием определенных лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, гемцитабин)
Признаки стеатоза по данным МРТ	вирусные инфекции (гепатит В, ВИЧ), СПИД
	наличие гемохроматоза, вторичная перегрузка железом (на фоне множественных переливаний крови)
	наследственные заболевания или синдромы, для которых характерно наличие стеатоза
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ</b>	
Сахарный диабет 2 типа, дислипидемия	
Признаки стеатоза по данным ультразвукового исследования	
Признаки стеатоза по данным гистологического исследования	

Установлено уменьшение стеатоза ПЖ при снижении массы тела и, по некоторым данным, – в случае применения троглитазона, комбинации телмисартана и ситаглиптина и некоторых других препаратов [38-40].

## **4. ДИАГНОСТИКА**

При стеатозе ПЖ, как правило, отсутствуют клинические проявления и характерно бессимптомное течение. Диагноз ставится с помощью визуализационных методов. Для диагностики стеатоза ПЖ применяются общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

### **4.1 ЖАЛОБЫ**

Жалобы имеют неспецифический характер. Возможен болевой синдром. Панкреаталгии при стеатозе ПЖ – абдоминальные боли низкой или умеренной интенсивности, в эпигастрии или в левом подреберье, усиливающиеся после еды или возникающие через 30-40 минут после еды, иногда иррадиирующие в спину. Диспепсические явления в виде рвоты, тошноты, вздутия живота встречаются у половины больных. Экзокринная недостаточность (содержание панкреатической эластазы в кале менее 200 мкг/г) не характерна. Иногда наблюдается учащение частоты стула – более 2 раз в день и его жидкая консистенция. Стеаторея бывает редко, как правило, она наблюдается у пациентов с тяжелым стеатозом ПЖ или стеатопанкреатитом при внешнесекреторной недостаточности [4, 27-29, 41]. Ожирение и стеатоз ПЖ часто сочетаются с желчнокаменной болезнью.

**При осмотре** определяется избыточно развитая подкожная жировая клетчатка, абдоминальное ожирение, ИМТ пациента более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Описан неспецифичный симптом «рубиновых капелек» (симптом Тужилина, «капелек кровавой росы»), для которого характерно наличие сосудистых аневризм – красных, возвышающихся над поверхностью кожи, небольших пятен правильной округлой формы, не исчезающих при надавливании и расположенных на верхней половине туловища и животе, данный симптом также характерен для хронического панкреатита [27-29].

### **4.2 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

Как уже говорилось, при ожирении эктопические отложения жира наблюдаются во многих органах и тканях: сердце, мышцах, почках, печени (неалкогольная жировая болезнь печени), в том числе и в ПЖ. Визуальный осмотр при оперативном вмешательстве позволяет выявить эктопические отложения жира в органах – умеренный и выраженный стеатоз ПЖ. Гистологический анализ проводится на биопсийном материале, полученном при оперативном вмешательстве, при тонкоигольной аспирационной (цитологической) биопсии или аутопсии [7,41]. Биопсия ПЖ проводится только при подозрении на возможное развитие онкологического процесса в органе. Поэтому, в

каждом конкретном случае практически невозможно разграничить внутриацинарное накопление жира (собственно «гистологически доказанный стеатоз») и липоматоз (внеацинарное накопление жира). Внутриклеточное накопление жира в клетках ПЖ может быть выявлено при электронной микроскопии или иммуногистохимическом исследовании [4].

**Классификация типов накопления жира в поджелудочной железе [50] (таблица 4).**

Типы накопление жира:

А. Равномерное

Б. Неравномерное (4 подтипа неравномерного накопления жира):

1. 1а тип (35% случаев) – преимущественное жировое замещение в области головки ПЖ за исключением задней части головки ПЖ (крючковидного отростка)
2. 1б тип – преимущественное жировое замещение в области головки, тела и хвоста ПЖ за исключением задней части головки ПЖ (крючковидного отростка)
3. 2а тип – преимущественное жировое замещение в области головки ПЖ за исключением области вокруг общего желчного протока
4. 2б тип – преимущественное жировое замещение в области головки, тела и хвоста ПЖ за исключением области вокруг общего желчного протока

Таблица 4. **Классификация стеатоза поджелудочной железы при его неравномерном распределении по локализации** (разработана на основании данных КТ, адаптировано из Matsumoto S и соавт., 1995) [50].

Преимущественная локализация стеатоза	в области тела и хвоста ПЖ	
	нет	да
передняя часть головки ПЖ (головка ПЖ за исключением крючковидного отростка)	1а	1б
головка ПЖ за исключением области вокруг общего желчного протока	2а	2б

В настоящее время нет единой общепринятой гистологической шкалы для количественной оценки стеатоза ПЖ. Может применяться гистологическая шкала для оценки стеатоза Olsen в модификации van Geenen с учетом числа адипоцитов в ацинусах ПЖ или в междольковой соединительнотканной ткани, или по результатам суммарного подсчета адипоцитов и в ацинусах и в окружающей соединительнотканной перегородке (таблица 5) [7, 14, 37]. Описано, что клинические проявления поражения ПЖ выявляются только при содержании жира (адипоцитов) в ПЖ свыше 25%. Были высказаны

предположения, что содержание жира при стеатозе может уменьшаться [4], таким образом, вероятно, что стеатоз ПЖ может быть обратимым процессом.

**Таблица 5. Гистологическая шкала для оценки риска стеатоза (адаптировано из Olsen, 1978, van Geenen 2010) [7, 37].**

По количеству адипоцитов в одном ацинусе или в междольковой соединительнотканной ткани при микроскопии выделяют 5 групп:
I группа – 0-7% адипоцитов
II группа – 8-14% адипоцитов
III группа – 15-25% адипоцитов
IV группа – 26-50% адипоцитов
V группа – более 51% адипоцитов
При оценке общего количества жира (в одной дольке ПЖ и в междольковых соединительнотканых перегородках) выделяют 6 групп:
I группа – 0-7% адипоцитов
II группа – 8-14% адипоцитов
III группа – 15-25% адипоцитов
IV группа – 26-50% адипоцитов
V группа – 51-75% адипоцитов
VI группа – более 75% адипоцитов

Кроме того, ожирение может способствовать развитию воспалительных реакций и фиброза в поджелудочной железе даже при отсутствии других заболеваний [41].

Стеатоз ПЖ тесно связан с наличием неалкогольной жировой болезни печени. Считается, что эта связь обусловлена наличием общего ожирения. Внутريدольковое содержание жира в ПЖ при наличии неалкогольного стеатогепатита повышено [37,41].

Сопутствующие риски, инвазивный характер, технические сложности при заборе образца для биопсии и возможность ошибки, связанной с забором неинформативного образца, ограничивают применение и широкое внедрение биопсии и гистологического исследования ткани ПЖ для диагностики стеатоза.

### **4.3 ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Особенностями поражения ПЖ при ожирении являются отсутствие или незначительные изменения биохимических показателей. Стеатоз ПЖ чаще встречается у мужчин, людей старше 36 лет, при наличии критериев МС (повышенного уровня систолического и диастолического артериального давления, глюкозы натощак, триглицеридов), повышенного уровня холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), более высоких показателей в сыворотке крови гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и лептина, а также при пониженных уровнях холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), адипонектина и низкой активности липазы сыворотки крови, при наличии инсулинорезистентности [32,51,56]. Уровень амилазы, как правило, невысокий. В то же время при хроническом панкреатите наблюдаются более высокие значения показателей воспаления, таких как число лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, и концентрация амилазы [27].

### **4.4 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Выявление стеатоза ПЖ осуществляется инструментальными методами при помощи ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Лучевые методы диагностики позволяют объективизировать диагностику стеатоза ПЖ. При этом наибольшей чувствительностью и специфичностью в определении жировой инфильтрации ПЖ обладают КТ и МРТ, а УЗИ может считаться методом скрининга.

#### **4.4.1 УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Ультразвуковое исследование является одним из методов лучевой диагностики стеатоза ПЖ. Применяют трансабдоминальное и эндоскопическое УЗИ.

##### **4.4.1.1 ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Преимуществами метода трансабдоминального УЗИ являются доступность, информативность, высокая чувствительность, неинвазивный характер, отсутствие противопоказаний, небольшая продолжительность исследования, безопасность для пациента и относительно невысокая стоимость. К недостаткам можно отнести субъективность оценки, низкую специфичность, отсутствие общепринятых доказанных критериев диагностики и классификационных критериев степени выраженности стеатоза,

сложность визуализации ПЖ при наличии выраженного абдоминального ожирения. Чувствительность диагностики стеатоза ПЖ при помощи ультразвукового исследования варьирует от 37 до 94%, а специфичность – от 48 до 100% [52,53].

УЗИ позволяет определить форму, контур, размеры всех отделов ПЖ, эхогенность внутренней структуры и состояние главного панкреатического протока. Измерение размеров ПЖ проводятся перпендикулярно к ее продольной оси в трех точках: на уровне головки, тела и хвоста. В норме контуры ПЖ четкие, ровные; внутренняя акустическая структура гомогенна, эхогенность равна, но может быть незначительно ниже или выше, эхогенности неизменной печени. Считается, что эхогенность печени у здоровых людей слегка выше эхогенности паренхимы почки. Для стеатоза ПЖ характерно неравномерное повышение эхогенности, незначительное нарушение визуализации внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости), контуры ровные, но могут быть нечеткими («смазанность контуров»). Размеры соответствуют верхней границе нормы или превышают ее. Наблюдаемая ультразвуковая картина часто трактуется как «диффузные изменения поджелудочной железы» [52-55].

Стеатоз ПЖ часто сочетается со стеатозом, жировой болезнью печени. При этом эхогенность печени будет выше, чем паренхимы почки (рис. 1). Поэтому рекомендуется сравнивать плотность ПЖ с плотностью почки, это можно выполнить пошагово: сравнить плотность печени и почки, а затем – ПЖ и печени. Стеатоз ПЖ диагностируется, если ее плотность выше плотности паренхимы почки [52-55].

Для определения степени стеатоза ПЖ существует ряд подходов. Выделяют несколько степеней стеатоза (рис. 2, 3). В соответствии с первым подходом (J.S. Lee, 2009) [56] диагностируют:

1. Отсутствие стеатоза – эхогенность ПЖ соответствует эхогенности паренхимы почки;
2. Легкая степень стеатоза поджелудочной железы – эхогенность ПЖ выше эхогенности почки, но намного ниже, чем эхогенность забрюшинной клетчатки
3. Тяжелая (умеренная) степень стеатоза поджелудочной железы – эхогенность ПЖ выше эхогенности почки, но немного ниже, чем эхогенность забрюшинной клетчатки;
4. Очень тяжелая степень стеатоза поджелудочной железы – эхогенность ПЖ и забрюшинной клетчатки равны.

Забрюшинная и околопочечная жировая клетчатка при УЗИ представляется гиперэхогенной однородной массой, формирующей светло-тональный фон непосредственно вокруг почек, который позволяет идентифицировать собственно почку.



Фасция Герота в виде гиперэхогенной линейной структуры, ограничивает околопочечную жировую клетчатку от собственно забрюшинной жировой клетчатки, которые не отличаются друг от друга по своим эхографическим характеристикам. Иногда при стеатозе 2-3 степени может визуализироваться чередование гиперэхогенных панкреатических долек и гипоэхогенной жировой ткани, окружающей железу, за счет вклинения. Гипоэхогенную жировую ткань, окружающую железу, необходимо дифференцировать от жидкости, окружающей абдоминальную поверхность железы (рис. 3) [54].

Некоторые авторы предлагают выделять только три степени стеатоза ПЖ по данным ультразвукового исследования, при этом сообщается, что при наличии стеатоза ПЖ у 50,0% больных диагностируется легкая, у 37,8% – умеренная и у 12,2% – тяжелая степень [4,51,55].

В соответствии со вторым подходом [Smereczyński A, Kołaczyk K., 2016] диагностируют [57]:

1. Первая степень стеатоза ПЖ. 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.
2. Вторая степень стеатоза ПЖ. Повышенная эхогенность на фоне ослабленного сигнала в удаленной, дорсальной части ПЖ (сниженная проводимость акустического сигнала, затухание УЗ-сигнала за задней поверхностью ПЖ), нечеткие края селезеночной вены и протока поджелудочной железы с практически невизуализируемой областью верхней брыжеечной артерии. В некоторых случаях, абдоминальный контур железы становится волнистыми, снижается его визуализация.
3. Третья степень стеатоза ПЖ. Снижение УЗ-проводимости ПЖ, волнообразные (извитые) нечеткие контуры, не визуализируются селезеночная вена, область верхней брыжеечной артерии и проток поджелудочной железы. Неоднородность.

Гипердиагностика стеатоза ПЖ при УЗИ вероятнее всего связана с тем, что плотность ПЖ сравнивают с плотностью паренхимы почки, печени и/или селезенки, а не с плотностью забрюшинной клетчатки. Проведенные нами исследования и сопоставление результатов КТ и УЗИ ПЖ позволили предложить следующий способ диагностики степени стеатоза ПЖ.

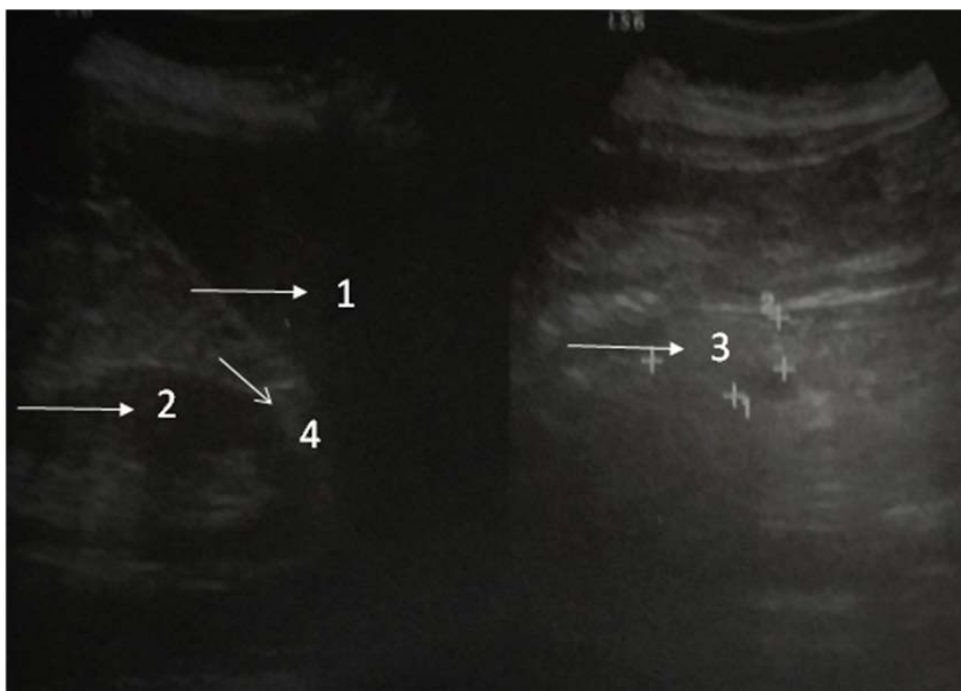
#### **Ультразвуковые критерии диагностики стеатоза ПЖ**

**Норма** – эхогенность ПЖ соответствует эхогенности кортикального слоя почки;

**Легкая степень стеатоза ПЖ** - эхогенность ПЖ выше эхогенности кортикального слоя почки, но ниже эхогенности забрюшинной клетчатки;

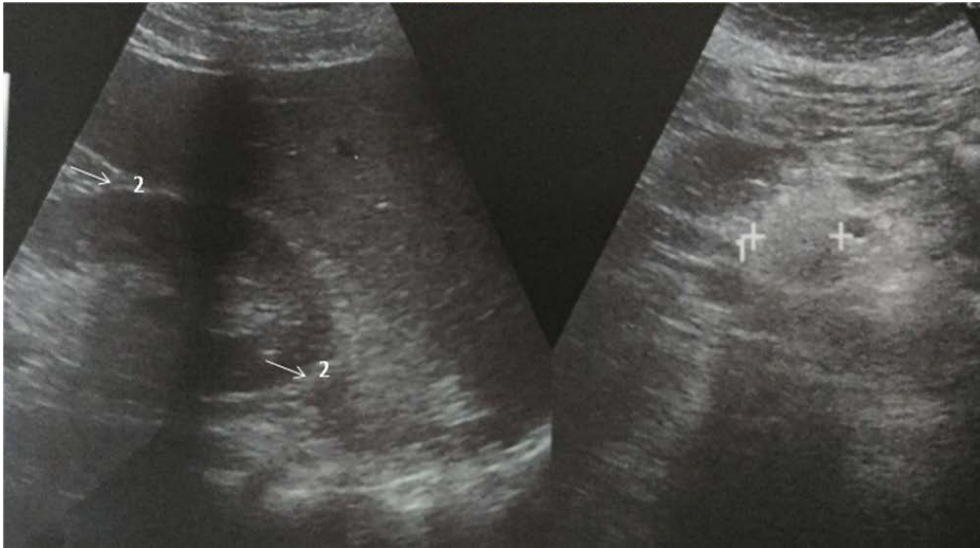
**Умеренная степень стеатоза ПЖ (средней тяжести)** - эхогенность ПЖ соответствует эхогенности забрюшинной клетчатки;

**Тяжелая степень стеатоза ПЖ** - эхогенность ПЖ выше эхогенности забрюшинной клетчатки.



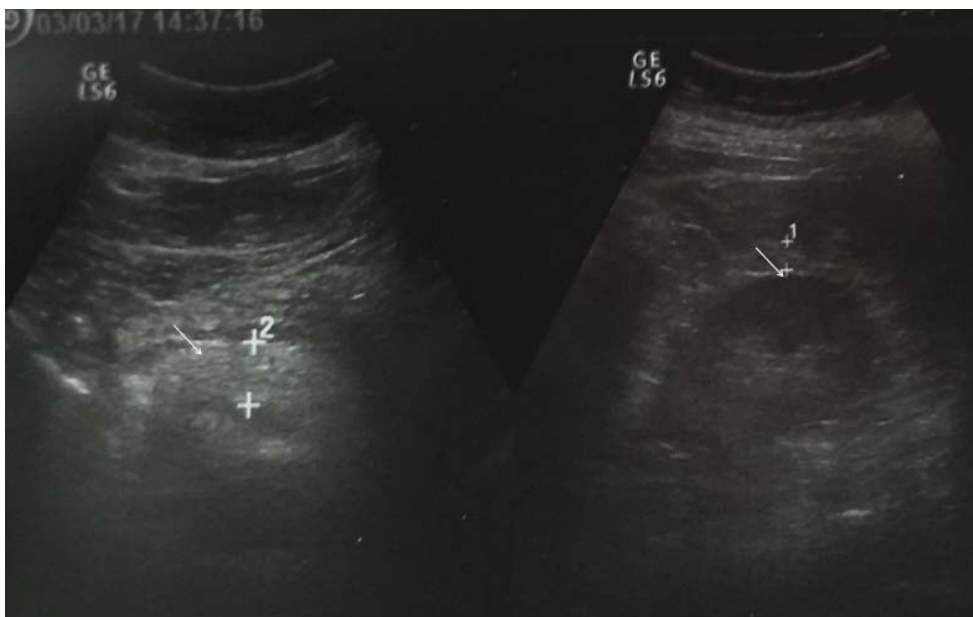
**Рисунок 1. Паренхима печени, почки, поджелудочной железы в норме по данным ультразвукового исследования**

1. Паренхима печени в норме
2. Паренхима почки в норме
3. Паренхима ПЖ в норме
4. Забрюшинная жировая клетчатка вместе с околопочечной жировой клетчаткой



**Рисунок 2. Стеатоз поджелудочной железы тяжелой степени по данным ультразвукового исследования**

1. Паренхима головки ПЖ при стеатозе тяжелой степени.
2. Забрюшинная жировая клетчатка вместе с околопочечной жировой клетчаткой.



**Рисунок 3. Стеатоз поджелудочной железы тяжелой степени по данным ультразвукового исследования**

1. Околопочечная клетчатка
  2. Паренхима ПЖ (соответствует тяжелой степени стеатоза)
- Плотность паренхимы ПЖ выше плотности забрюшинной и околопочечной жировой клетчатки.

#### **4.4.1.2 ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Эндосонография** — высокоинформативный метод ультразвуковой диагностики заболеваний ПЖ (чувствительность — 80–100%, специфичность — 80–100%), позволяющий оценить структуру ткани, протоковую систему, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ. Позволяет с большей точностью выявить конкременты протоковой системы ПЖ и холедохолитиаз у больных билиарным панкреатитом, участки панкреонекроза и перипанкреатические жидкостные скопления при тяжелых формах ХП. Позволяет провести прицельную тонкоигольную аспирационной (цитологической) биопсию ПЖ. К недостаткам также можно отнести субъективность оценки. Признаками стеатоза ПЖ по данным эндосонографии будут повышенная эхогенность ткани ПЖ по сравнению с ретроперитонеальной (забрюшинной) клетчаткой [53, 58, 59,60].

#### **4.4.2 КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ**

Компьютерная томография позволяет определить структуру, количественно оценить плотность ткани ПЖ в единицах Хаунсфилда – HU (Hounsfield unit), благодаря этому можно оценить динамику, сравнивать результаты различных исследований, разработать количественные критерии диагностики стеатоза, в целом повышается объективность интерпретации и оценки результатов исследования. К преимуществам также относятся неинвазивный характер исследования и высокая точность. Подчеркивается, что КТ можно рассматривать как «достоверный» метод диагностики стеатоза ПЖ. К недостаткам следует отнести относительно высокую стоимость, низкую доступность, ионизирующее облучение.

По результатам КТ проводится определение относительной четкости контуров, структура, наличие включений, псевдокист, плотность паренхимы ПЖ, прослеживаемость вирсунгова протока, структурность перипанкреатической клетчатки.

Варианты нормальной картины ПЖ очень разнообразны, измерения размеров не всегда имеют диагностическое значение, средние стандартные размеры: поперечное сечение головки — 25 мм (максимум 30 мм); поперечное сечение тела — 20 мм; поперечное сечение хвоста — 15 мм. Поперечное сечение ПЖ измеряется перпендикулярно к оси органа на данном уровне. Как правило, контуры железы в норме ровные, четкие. Неровные контуры могут выявляться при дольчатой структуре железы. Форма и положение железы зависят от конституции и возраста пациента. Наиболее variabelно положение хвоста ПЖ, который может быть отклонен вперед или кзади, быть коротким, длинным, визуализироваться в воротах селезенки и изгибаться. Его положение зависит также от влияния на него со стороны смежных органов. Тело и хвост ПЖ

оказаны хорошо выраженной жировой клетчаткой, позволяющей отчетливо дифференцировать контуры железы. У детей, спортсменов и людей астенической конституции жировая клетчатка может полностью отсутствовать. В пожилом и старческом возрасте, наряду с гипотрофией паренхимы железы, развиваются фиброзные изменения. Железа приобретает неровный контур и выраженную неоднородность структуры, которая наиболее отчетливо выявляется при внутривенном контрастировании. Фиброзные участки выглядят гиподенсными зонами различной плотности, создавая пеструю структуру, что делает схожими возрастные и патологические изменения [42]. Измерение плотности проводится в нескольких отделах: головка, тело, хвост. В норме плотность ПЖ составляет 35-55 НУ (рис. 4).

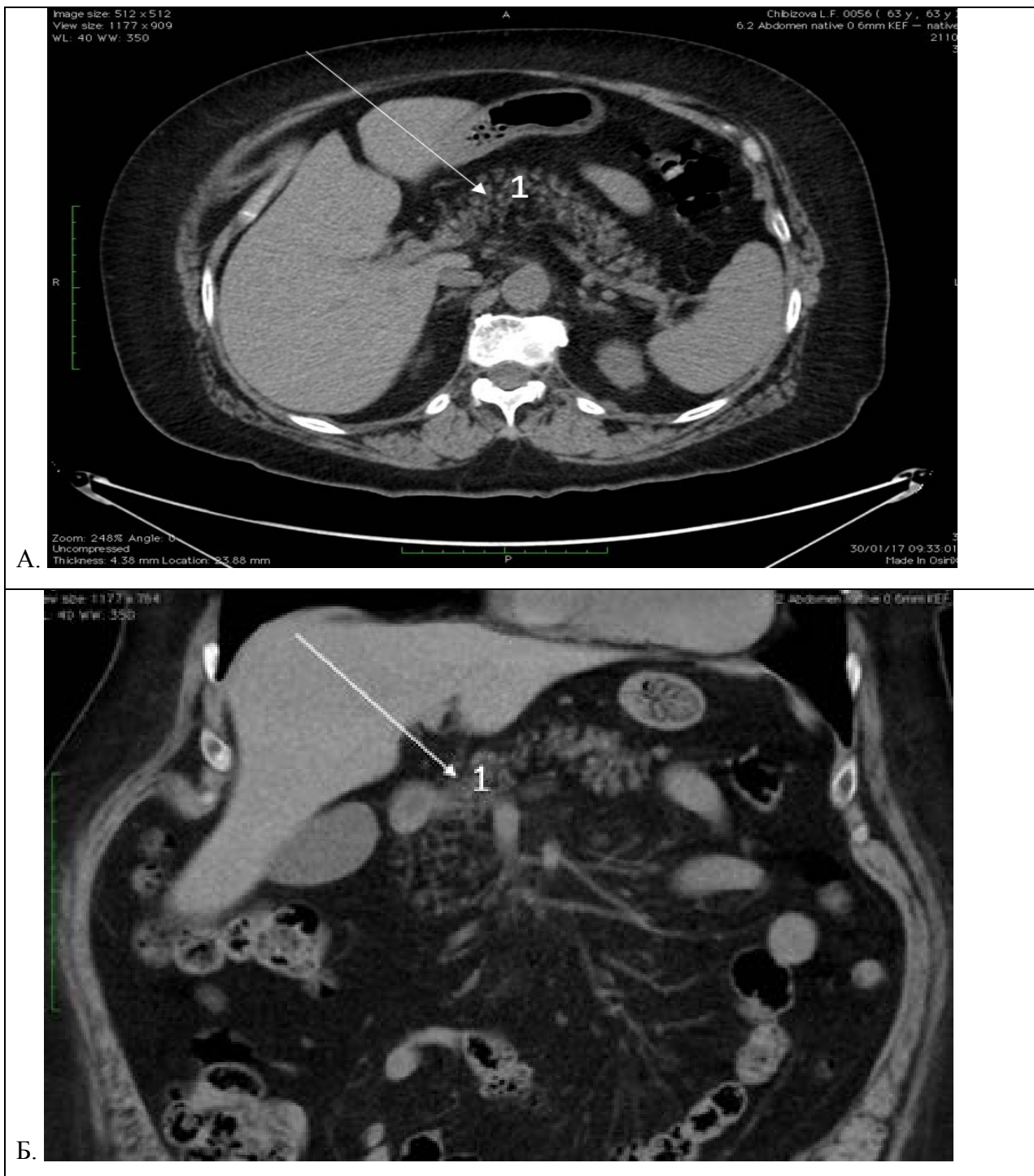
Признаками стеатоза ПЖ по данным прямого денситометрического анализа при КТ служит снижение коэффициентов ослабления в единицах Хаунсфилда (плотность ПЖ ниже 30 НУ, ниже плотности селезенки, при выраженном стеатозе – сопоставима или ниже плотности близлежащей забрюшинной клетчатки), а также однородное или неоднородное изменение структуры ПЖ: дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками (рис. 5). Кроме того, данный метод исследования позволяет определить наряду с жировыми включениями наличие обызвествлений, жидкости. Косвенными признаками присоединения воспаления на фоне стеатоза ПЖ являются уменьшение числа, выраженности жировых прослоек и повышение денситометрических показателей за счет отека, на фоне характерных клинических проявлений и лабораторных изменений (повышение уровня амилазы). В некоторых случаях необходимо дифференцировать стеатоз и агенез ПЖ [43], в первом случае будет прослеживаться панкреатический проток, а во втором он будет отсутствовать [27,53,60-64].

**У детей для диагностики стеатоза ПЖ по данным КТ** предложено использовать следующий количественный критерий снижения плотности ПЖ: диагностировать стеатоз ПЖ в тех случаях, когда плотность ПЖ ниже, чем плотность селезенки, на 20 и более единиц Хаунсфилда (НУ) [15].



**Рисунок 4 (А и Б). Компьютерная томография брюшной полости. Нормальная структура поджелудочной железы**

1 Нормальная структура поджелудочной железы.



**Рисунок 5 (А и Б). Компьютерная томография брюшной полости. Стеатоз поджелудочной железы.**

1 - Стеатоз поджелудочной железы. Отмечается снижение плотности ПЖ (плотность ПЖ ниже 30 HU).

#### **4.4.3. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ**

Для оценки состояния ПЖ применяют МРТ, протонную магнитно-резонансную спектроскопию.

Магнитно-резонансная томография — современный безопасный неинвазивный диагностический метод получения послойных изображений, основан на оценке реакции ядер водорода на воздействие радиочастотных импульсов в стабильном магнитном поле, обеспечивает визуализацию глубоко расположенных биологических тканей в различных проекциях: аксиальной, фронтальной, сагиттальной. МРТ позволяет оценить размеры, контуры и форму органа.

Достоинствами различных режимов МРТ является высокая чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ, неинвазивный характер, отсутствие ионизирующего излучения, недостатками – высокая стоимость, низкая доступность из-за недостаточной оснащённости, наличие противопоказаний (абсолютных: наличие в теле металлических инородных тел, ферромагнитных материалов, электронных приспособлений, при контрастировании – гемопэтическая анемия, и относительных: наружный водитель ритма, беременность, выраженная клаустрофобия и др.), необходимость длительно сохранять неподвижное состояние. Результаты МРТ сопоставимы с результатами КТ ПЖ. Современные методики МРТ позволяют значительно повысить чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ [4, 27, 53, 60-66].

Время релаксации и соответственно сигнальные характеристики неизменной ПЖ схожи с таковыми у печени. На T1-взвешенном изображении ПЖ характеризуется средней интенсивностью сигнала, такой же либо более низкой по сравнению с паренхимой печени. На T2-взвешенном изображении ПЖ имеет изоинтенсивный сигнал, либо слабо гиперинтенсивный сигнал по сравнению с паренхимой печени. T1-взвешенное изображение ПЖ обеспечивает лучшую контрастность между железой и окружающей ретроперитонеальной жировой клетчаткой. На T2-взвешенном изображении лучше дифференцируется граница между ПЖ и двенадцатиперстной кишкой, желудком и тонкой кишкой [53].

При стеатозе ПЖ по данным МРТ характерно могут быть выявлены некоторое увеличение размеров органа, гомогенные изменения структуры, повышение содержания липидов, в T1-взвешенном изображении – повышение интенсивности сигнала. Отёчный панкреатический жир в T1-взвешенном изображении снижает интенсивность сигнала, что уменьшает контрастность ПЖ, делает её границы нечёткими. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия позволяет количественно оценить содержание триглицеридов. Было предложено оценивать содержание жира в поджелудочной железе выше 10,4% по данным МРТ как стеатоз ПЖ [10].



К современным методикам, позволяющим улучшить диагностику избыточного накопления липидов, также относят мульти-липидный пиковый анализ (multi-lipid peak analysis), T2-взвешенное изображение (water mapping), и быструю одновоксельную протонную МР-спектроскопию (fast single-voxel water-lipid spectroscopy). Быстрая одновоксельная протонная МР-спектроскопия по точности диагностики стеатоза сопоставима с результатами гистологического исследования [27, 53, 60-66].

## **5. СТЕАТОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ**

Данные о распространенности стеатоза поджелудочной железы у детей единичны [67,68]. В исследовании Pham и соавт. (2016), включавшем 232 ребенка в возрасте 2-18 лет, которым по различным показаниям проводилась КТ органов брюшной полости, в качестве критерия стеатоза использовалось различие плотности ПЖ и селезенки величиной  $-20$  HU [15]. В исследованной группе частота стеатоза ПЖ составила 11,5%, при ожирении его частота была в два раза выше, чем у детей с нормальной массой тела (19 и 8% соответственно).

Rasifco et al. обследовали 158 детей с избыточной массой тела и ожирением; фракции печеночного и панкреатического жира измерялись методом МРТ [69]. Показано, что количество жировой массы в ПЖ было достоверно выше у детей с ожирением, осложненным НАЖБП, чем при простом ожирении. Количество панкреатического жира коррелировало с печеночной и висцеральной жировой массой, а также с уровнем инсулина, С-пептида в крови и индексами инсулинорезистентности. Дети с предиабетом имели более высокое содержание жира как в ПЖ, так и в печени. Cohen et al. показали, что количество панкреатического жира у детей коррелирует не только с печеночным и висцеральным жиром, но и с общим процентом жировой массы в составе тела [70].

Таким образом, алгоритм диагностики стеатоза поджелудочной железы у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом должен включать: измерение массы тела, окружности талии, определение жировой массы в составе тела методом биоимпедансометрии, липидного профиля (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов), АСТ, АЛТ, общего и прямого билирубина, ГГТП, глюкозы в плазме крови натощак, УЗИ органов брюшной полости, при необходимости КТ или МРТ органов брюшной полости, при необходимости - проведение орального глюкозотолерантного теста с инсулином или С-пептидом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ № 311. Январь 2015. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
2. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wei PC, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):257-265.e3.
3. Zhao Z, Yin Z, Pu Z, Zhao Q. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.143.
4. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7660-75.
5. 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.
6. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol.*, 1933. 37, 3: 473-81.
7. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1978, 86A: 367-73.
8. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. 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; 15: 174.
9. Incio J, Liu H, Suboj P, Chin SM, Chen IX, Pinter M, Ng MR, Nia HT, Grahovac J, Kao S, Babykutty S, Huang Y, Jung K, Rahbari NN, Han X, Chauhan VP, Martin JD, Kahn J, Huang P, Desphande V, Michaelson J, Michelakos TP, Ferrone CR, Soares R, Boucher Y, Fukumura D, Jain RK. Obesity-Induced Inflammation and Desmoplasia Promote Pancreatic Cancer Progression and Resistance to Chemotherapy. *Cancer Discov*. 2016;6(8):852-69.
10. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, Chim AM, Shen J, Ho CS, Woo J, Chu WC, Chan HL. Fatty pancreas, insulin resistance, and  $\beta$ -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):589-97.
11. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, Li JT, Song LY, Peng H, Wen MM. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology* 2016; 16: 578-583.

12. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:77.
13. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3 (1): e000297.
14. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 169-177.
15. Pham YH, Bingham BA, Bell CS, Greenfield SA, John SD, Robinson LH, Eissa MA. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J* 2016; 109: 196-198
16. Acharya C, Cline RA, Jaligama D, Noel P, Delany JP, Bae K, Furlan A, Baty CJ, Karlsson JM, Rosario BL, Patel K, Mishra V, Dugampudi C, Yadav D, Navina S, Singh VP. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology* 2013; 145: 466-475.
17. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 403-408.
18. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107ra110.
19. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 2011;129:1708–17.
20. Yuan C, Bao Y, Wu C, Kraft P, Ogino S, Ng K, et al. Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol* 2013;31:4229–34.
21. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)*, 2007, 9: 92-7.
22. Mathur A, Hernandez J, Shaheen F, Shroff M, Dahal S, Morton C, Farrior T, Kedar R, Rosemurgy A. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 404-410
23. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, Al-Azzawi H, Walker JJ, Saxena R, Lillemoe KD. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 989-994.

24. 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). *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3522-3528.
25. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, Nakeeb A, Zyromski NJ, Lillemoie KD. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; 246: 1058-1064.
26. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, Lévy P, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148: 15-23.
27. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. – М.: Литтерра, 2014. – 240 с.
28. Пиманов С.И. Стеатоз поджелудочной железы - «белое пятно» панкреатологии. *Медицинский Совет*. 2014;(11):22-26.
29. Звенигородская, Н.Г. Самсонова. Клинико-диагностические особенности стеатоза поджелудочной железы у пациентов с метаболическим синдромом. *Вестник семейной медицины №1-2 | 2015*.
30. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, Butler PC. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 2007; 20: 933-942
31. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2014; 5: 415-419
32. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490
33. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, Chen I, Unger RH, Bergman RN, Lingvay I. Pancreatic steatosis and its relationship to  $\beta$ -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. *Diabetes Care* 2012; 35: 2377-2383
34. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Hu HH, Nayak K, Esplana S, Liu T, Goran MI, Weigensberg MJ. Ectopic fat deposition in prediabetic overweight and obese minority adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1115-1121
35. Fullenkamp AM, Bell LN, Robbins RD, Lee L, Saxena R, Alloosh M, Klaunig JE, Mirmira RG, Sturek M, Chalasani N. Effect of different obesogenic diets on pancreatic histology in Ossabaw miniature swine. *Pancreas* 2011; 40: 438-443

36. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, Lerch MM, Hosten N, Hegenscheid K, Meffert PJ. Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. *Radiology* 2015; 276: 129-136
37. Van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 2010;39(8):1185-90.
38. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, Karlsson HK, 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2015-2023
39. Jia DM, Fukumitsu KI, Tabaru A, Akiyama T, Otsuki M. Troglitazone stimulates pancreatic growth in congenitally CCK-A receptor-deficient OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1332-R1340.
40. Souza-Mello V, Gregório BM, Relvas-Lucas B, da Silva Faria T, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in dietinduced obese C57BL/6 mice. *Pancreas* 2011; 40: 715-722
41. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2016;9(6):87-91.
42. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 522-530.
43. Wilson JS, Colley PW, Sosula L, Pirola RC, Chapman BA, Somer JB. Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1982; 6: 117-121
44. López JM, Bombi JA, Valderrama R, Giménez A, Parés A, Caballería J, Imperial S, Navarro S. Effects of prolonged ethanol intake and malnutrition on rat pancreas. *Gut* 1996; 38: 285-292
45. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 396-400
46. Grippo PJ, Fitchev PS, Bentrem DJ, Melstrom LG, Dangi-Garimella S, Krantz SB, Heiferman MJ, Chung C, Adrian K, Cornwell ML, Flesche JB, Rao SM, Talamonti MS, Munshi HG, Crawford SE. Concurrent PEDF deficiency and Kras mutation induce invasive pancreatic cancer and adipose-rich stroma in mice. *Gut* 2012; 61: 1454-1464

47. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik DL, Pipeleers DG. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes* 2001; 50: 1771-1777
48. Moffitt JH, Fielding BA, Evershed R, Berstan R, Currie JM, Clark A. Adverse physicochemical properties of tripalmitin in beta cells lead to morphological changes and lipotoxicity in vitro. *Diabetologia* 2005; 48: 1819-1829
49. Yan MX, Li YQ, Meng M, Ren HB, Kou Y. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 347: 192-199
50. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, Oga M. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology*. 1995; 194(2):453-8.
51. Prachayakul V., Aswakul P. Pancreatic Steatosis: What Should Gastroenterologists Know? *JOP. J Pancreas (Online)* 2015 May 20; 16(3):227-231.
52. Иванов В.А.. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области. Учебное пособие. Москва. 2008. 139 с.
53. Трофимова Т.Н. Лучевая анатомия человека. Спб МАПО 2005 г. 496 с.
54. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей в 5 т. Т. 1. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости/ под ред. Г. Е. Труфанова, В.В. Рязанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г.- 240с.
55. Jeong HT, Lee MS, Kim MJ. Quantitative analysis of pancreatic echogenicity on transabdominal sonography: correlations with metabolic syndrome. *J Clin Ultrasound* 2015;43:98–108.
56. Lee J.S., Jun D.W., Park J.Y. et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1869-1875.
57. Smereczyński A, Kołaczyk K. Is a fatty pancreas a banal lesion? *J Ultrason.* 2016;16(66):273-80.
58. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11-м съездом НОГР 2 марта 2011 года на заседании Российского панкреатического клуба). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;7; 122-129.
59. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, Chen I, Unger RH, Bergman RN, Lingvay I. Pancreatic steatosis and its relationship to  $\beta$ -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. *Diabetes Care* 2012; 35:2377-2383

60. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 г.- 560с.
61. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. РЖГГК. - 2014. - №4. - С.70-97.
62. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, AdamsHuet B, Zhang S, Unger RH, Szczepaniak LS. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4070-4076.
63. Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.А., Лемина Т.Л., Королёв А.В. Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2013; 23(2):17-22.
64. Шифрин О.С. Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
65. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г.- 736с.
66. Sharma P, Altbach M, Galons JP, Kalb B, Martin DR. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20(1):17-26.
67. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism.* 2017;69:1-13.
68. Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, Dahlbom M, Roomp K, Anderwald CH, Meissnitzer M, Schneider R, Forslund A, Widhalm K, Bergquist J, Ahlström H, Bergsten P, Weghuber D, Kullberg J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas.* 2017 ;46(3):358-365.
69. Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, Chiesa C. Pancreatic fat and  $\beta$ -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4688-95.
70. Cohen M, Syme C, Deforest M, Wells G, Detzler G, Cheng HL, McCrindle B, Hanley A, Hamilton J. Ectopic fat in youth: the contribution of hepatic and pancreatic fat to metabolic disturbances. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(5):1280-6.