

**ЛИПИДЫ, ПЕЧЕНЬ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА
НА ПЕРЕКРЕСТКЕ ЭПИДЕМИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОЖИРЕНИЯ****О.В. Ефимова¹, И.Н. Григорьева², Н.Л. Тов³, Т.С. Суворова³,
Д.Л. Непомнящих³, Т.И. Романова²**¹*ГБУЗ Городская инфекционная клиническая больница № 1
630089, г. Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 90а*²*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*³*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Распространенность метаболического синдрома (МС), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ) составляет 1/4 – 1/3 населения планеты. Доказано, что основными звеньями в их патогенезе являются нарушения липидного и углеводного обмена. Показана высокая коморбидность НАЖБП и НАЖБПЖ: у 67,9 % пациентов с НАЖБПЖ выявлена жировая дистрофия печени и у 96,8 % пациентов с НАЖБП диагностируется стеатоз поджелудочной железы. Распространенность МС среди пациентов с НАЖБПЖ составляет 59,2–76,9 %. Метаанализ выявил, что наличие НАЖБПЖ связано с повышенным риском МС (относительный риск (RR) = 2,25; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,00–2,53; $p < 0,0001$), артериальной гипертензии (RR = 1,43; 95 % ДИ 1,08–1,90; $p = 0,013$), НАЖБП (RR = 2,49; 95 % ДИ 2,06–3,02; $p < 0,0001$), сахарного диабета 2 типа (RR = 1,99; 95 % ДИ 1,18–3,35; $p = 0,01$) и центрального ожирения (RR = 1,91; 95 % ДИ 1,67–2,19; $p < 0,0001$). Сопутствующий МС негативно влияет на клиническое течение острого и хронического панкреатита, так, например, умеренно тяжелый острый панкреатит развивается в 3 раза чаще при наличии МС, чем без него, отчасти из-за того, что с острым панкреатитом ассоциированы I, IV и V типы гиперлипидемии. Дислипидемия при НАЖБП встречается в 60–70 % случаев и характеризуется гипертриглицеридемией, повышением в плазме крови уровня свободных жирных кислот и холестерина липопротеинов низкой плотности, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. Поэтому стратегии, направленные на первичную профилактику дислипидемии, могут способствовать снижению заболеваемости и смертности при патологии печени и ПЖ, связанных с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь печени, острый панкреатит, хронический панкреатит, липиды крови.

Ефимова Ольга Васильевна – врач-гастроэнтеролог, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>; eLibrary SPIN: 7447-9338, e-mail: kukisyak@mail.ru

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., г.н.с. лаборатории гастроэнтерологии; руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>; eLibrary SPIN: 7198-3163, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Тов Никита Львович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней, eLibrary SPIN: 4805-7100

Суворова Татьяна Станиславовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>; eLibrary SPIN: 2450-1156

Непомнящих Давид Львович – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, eLibrary SPIN: 2958-5018

Романова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, с.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>; eLibrary SPIN: 5333-2369

Метаболический синдром (МС) является комплексом метаболических, гормональных и клинических нарушений. МС отмечен среди 20–25 % взрослого населения развитых стран, т. е. в настоящее время им страдают более миллиарда человек в мире [1]. С глобальным ростом ожирения МС также становится всемирной эпидемией. Заболеваемость МС сходна с заболеваемостью ожирением и примерно в 3 раза превышает заболеваемость сахарным диабетом 2 типа [2]. В Сибири в Международном эпидемиологическом проекте НАРИЕЕ получены данные о высокой распространенности МС: среди населения в возрасте 45–69 лет частота МС составила 49 % со значительными гендерными и возрастными вариациями. В женской популяции (56,1 %) МС встречается в 1,4 раза чаще, чем в мужской (40,2 %). В каждом пятилетнем возрастном диапазоне от 45–49 до 65–69 лет отмечено статистически значимое увеличение распространенности МС как у мужчин (от 33,2 до 44,1 %), так и у женщин (от 40,0 до 66,2 %) [3].

Для диагностики МС существует несколько альтернативных критериев: WHO (World Health Organization, 1999); EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance); NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, 2005); AACE (American Association of Clinical Endocrinologists); IDF (International Diabetes Federation, 2006); Международного института МС, «Рекомендации по диагностике и лечению МС ВНОК». Оценки распространенности варьируют в зависимости от критериев, используемых для определения МС. Например, распространенность МС в Новосибирске по критериям NCEP ATP III (2001) составляет 30,1 % (22,0 % у мужчин и 36,8 % у женщин), а по критериям ВНОК (2009) – 54,0 % (40,4 % у мужчин и 65,4 % у женщин) по [4]. Согласно российским рекомендациям, абдоминальный тип ожирения является основным критерием МС, тогда как гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипоальфахолестеринемия, артериальная гипертензия, гипергликемия – дополнительными [5]. По данным исследования [6], в популяционной выборке мужчин и женщин с ожирением наиболее часто (в 31 % случаев) встречались два компонента МС, реже всего – ожирение без единого компонента МС (1 %). У мужчин максимально часто выявляли ожирение с тремя, а у женщин – с двумя компонентами МС (30,8 и 33 % соответственно).

Увеличение подкожного жира приводит к накоплению висцерального жира в таких орга-

нах, как печень, поджелудочная железа (ПЖ) и сердце, что способствует развитию стеатоза печени и ПЖ, резистентности к инсулину и заболеванию коронарных артерий. МС имеет широкий спектр патогенетических факторов (инсулинрезистентность, нарушение углеводного обмена, эндотелиальная дисфункция, системное субклиническое воспаление). Доказано участие ПЖ в развитии главного звена патогенеза МС – инсулинрезистентности [7, 8]. МС является не только одним из наиболее важных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, он часто ассоциируется с гастроэнтерологической патологией: встречаемость заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных с МС составляет 68,5 % [7].

Метаболические нарушения, ассоциированные с ожирением, являются этиологическими факторами также и для болезней печени и ПЖ. Следует отметить тесную эмбриологическую и анатомическую взаимосвязь между печенью и ПЖ. Известно, что холецистолитиаз, острый и хронический панкреатит чаще диагностируются у больных с ожирением [9]. Ожирение ухудшает прогноз и течение острого и хронического панкреатита [10]. Наиболее частой причиной развития хронического панкреатита у больных с ожирением считается патология билиарного тракта [11]. К дополнительным факторам относят нарушение липидного и углеводного обмена [9]. В исследовании [12] показана высокая частота избыточной массы тела (54,2 %) и ожирения (15,0 %) у больных алкогольным хроническим панкреатитом. К механизмам, которые способствуют развитию хронического панкреатита у больных с ожирением, также относят жировую инфильтрацию ацинарных клеток, жировую микроэмболию сосудов ПЖ, тромбозы микро-сосудов и, как следствие, развитие дистрофических изменений [13, 14]. В доказательство ассоциации хронического панкреатита и ожирения показано, что у больных с ожирением развиваются типичные для хронического панкреатита структурные изменения ПЖ: увеличение размеров, неровность контуров, изменения экзогенности, кальцификация, расширение главного панкреатического протока, псевдокисты ПЖ [15].

Много исследований посвящено изучению ассоциации хронического панкреатита с сахарным диабетом [16, 17]. Структурная связь между эндокринной и экзокринной частью ПЖ впервые описана в 1882 г. [16], когда были обнаружены сосудистые связи между эндокринными островками и экзокринными дольками, а в 1943 г. впервые высказано предположение о нарушении экзокринной функции у больных сахарным диабетом [17]. В основе развития

хронического панкреатита у больных сахарным диабетом, вероятно, лежит атрофия экзокринной части ПЖ, которая происходит у 19,0 % пациентов [18]. Учитывая влияние сахарного диабета на риск развития экзокринной недостаточности ПЖ и хронического панкреатита, получены данные о его панкреатогенном генезе и предложен термин «сахарный диабет 3 типа». Развитие сахарного диабета может быть ассоциировано с различными поражениями ПЖ: острым и хроническим панкреатитом, травмой, панкреатэктомией, опухолью ПЖ, муковисцидозом, гемохроматозом, фиброкалькулезной панкреатопатией [19].

К патогенетическим механизмам, общим для хронического панкреатита и МС, относятся не только гипергликемия, но и нарушение обмена липидов. Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия одновременно являются критериями МС и этиологическими факторами хронического панкреатита согласно классификациям TIGAR-O [20] и M-ANNHEIM [21]. С острым панкреатитом ассоциированы I, IV и V типы гиперлипидемии: I и V типы могут изолированно вызывать острый панкреатит, для IV типа необходимы предрасполагающие факторы, например, сахарный диабет, курение, потребление алкоголя [22]. Гипертриглицеридемия влияет на развитие острого панкреатита посредством нескольких механизмов [23–26]. Хиломикроны повышают вязкость крови и ухудшают кровоток в ПЖ. Гипервязкость в капиллярах ПЖ может способствовать ее ишемии [23]. В экспериментах на мышах показано, что развитию гипертриглицеридемии способствует повышение содержания фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, хемокинов семейства CC, интерлейкина-1 β не только в крови, но и в тканях ПЖ; гипертриглицеридемия приводит к увеличению инфильтрации макрофагов и нейтрофилов в ПЖ [24]. Однако уровень липидов в сыворотке крови больных острым панкреатитом зачастую зависит от наличия основного компонента МС – ожирения. Так, у мышей с индуцированным острым панкреатитом и ожирением отмечены более высокие, чем в контрольной группе (мышы с острым панкреатитом без ожирения), содержание общего холестерина (соответственно $1,97 \pm 0,21$ и $1,46 \pm 0,32$ ммоль/л; $p < 0,01$), триглицеридов (соответственно $2,69 \pm 0,86$ и $1,35 \pm 0,51$ ммоль/л; $p < 0,01$) и более низкая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (соответственно $0,46 \pm 0,07$ и $0,68 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,01$) [25]. Доказана ассоциация уровня общего холестерина с экскреторной недостаточностью ПЖ при хроническом панкреатите: у больных сахарным диабетом 3с типа и хроническим панкреа-

титом при сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1 или 2 типа определено снижение концентрации общего холестерина крови (соответственно 164 и 183 мг/дл; $p = 0,0028$) [26].

В настоящее время активно изучается жировая неалкогольная болезнь ПЖ (НАЖБПЖ), которая является новой липид-ассоциированной патологией ПЖ, поскольку пока не включена в перечень нозологий международной классификации болезней. НАЖБПЖ (синонимы: «жирная» ПЖ, стеатоз ПЖ, жировая дистрофия ПЖ, жировая дегенерация ПЖ) объединяет хронические клинко-морфологические изменения в ПЖ: стеатоз и стеатопанкреатит. НАЖБПЖ определяется как чрезмерная жировая инфильтрация ПЖ из-за ожирения при отсутствии потребления алкоголя в панкреатотоксичных дозах, т. е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин [27]. Распространенность НАЖБПЖ составляет 12,9–27,8 % [28, 29], по другим данным – от 24 до 41 %, в среднем 33 % [30] или до 35,0 % [31]. В настоящее время накоплены данные об ассоциации НАЖБПЖ с МС. В отличие от ткани печени, отложение жира в ткани ПЖ происходит не внутриклеточно, а, скорее, межклеточно за счет инфильтрации адипоцитами внутрилобулярной области как в ацинарных, так и в островковых клетках [27]. НАЖБПЖ представляет собой состояние хронического липогенного и глюкогенного воспаления. Это воспаление, которое, вероятно, опосредовано окислительным стрессом, вызванным метаболизмом свободных жирных кислот и индукцией провоспалительных путей (NF- κ B, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α), может привести к прогрессирующей гибели ацинарных клеток, неоплазии и/или острому панкреатиту [32].

Распространенность МС среди пациентов с НАЖБПЖ составляет 59,2–76,9 % [33, 34]. Компоненты МС повышают частоту НАЖБПЖ на 37,0 %, а избыточная масса тела, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) независимо связаны с НАЖБПЖ [28, 30]. При этом P.S. Sere et al. [28], которые обследовали 250 пациентов с НАЖБПЖ, показали отсутствие связи между НАЖБПЖ и хроническим панкреатитом, но выделили МС как важный фактор риска развития НАЖБПЖ. У больных НАЖБПЖ частота ожирения и гипертриглицеридемии составляет 72,2 и 38,9 % соответственно [29]. Также доказано, что НАЖБПЖ ассоциирована с гипергликемией: она выявляется у 30,0 % больных с сахарным диабетом 2 типа [35]. Подводя итог, можно выделить три гипотезы происхождения дисфункции β -клеток при стеатозе ПЖ: 1) увеличение содержания триглице-

ридов в β -клетках ПЖ может привести к их дисфункции, что, вероятно, связано с механизмом липотоксичности, по крайней мере, у субъектов с уже нарушенным метаболизмом глюкозы; 2) интрапанкреатические адипоциты могут оказывать отрицательное паракринное воздействие на β -клетки; 3) НАЖБПЖ и сахарный диабет 2 типа – это локальные последствия ожирения [36]. В качестве патофизиологического механизма развития НАЖБПЖ предполагают, что хроническое воздействие на β -клетки высоких концентраций глюкозы и свободных жирных кислот приводит к увеличению внутриклеточного накопления триглицеридов, что в конечном итоге вызывает снижение секреции инсулина, резистентность к инсулину, апоптоз клеток и последующее замещение их жиром. Этот порочный круг, вероятно, является определяющим фактором в развитии сахарного диабета и МС [37]. Недавний метаанализ выявил, что наличие НАЖБПЖ связано со значимым повышенным риском МС (относительный риск (RR) = 2,25; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,0–2,53; $p < 0,0001$), артериальной гипертензии (RR = 1,43; 95 % ДИ 1,08–1,90; $p = 0,013$), НАЖБП (RR = 2,49; 95 % ДИ 2,06–3,02; $p < 0,0001$), сахарного диабета 2 типа (RR = 1,99; 95 % ДИ 1,18–3,35; $p = 0,01$) и центрального ожирения (RR = 1,91; 95 % ДИ 1,67–2,19; $p < 0,0001$). При этом связь между НАЖБПЖ и гиперлипидемией была статистически незначимой (RR = 1,33; 95 % ДИ 0,82–2,17; $p = 0,249$) [38]. Согласно нескольким исследованиям, жировая инфильтрация в ПЖ может повышать риск протоковой аденокарциномы ПЖ помимо эффекта только ожирения [30, 39].

Существуют как минимум два механизма, которые могут привести к накоплению жира в ПЖ [40]: 1) гибель ацинарных клеток и замещение адипоцитами («жировая замена») и 2) накопление жира, связанное с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Рецидивирующий острый панкреатит может приводить к уменьшению паренхиматозной массы и замещению ацинарных клеток адипоцитами [41]. Внутрипанкреатический жир играет важную роль в развитии степени тяжести острого панкреатита: липазы, выделяемые ацинарными клетками после первого повреждения, вызывают местный и системный липолиз, в паренхиме ПЖ увеличивается содержание свободных жирных кислот, особенно ненасыщенных, которые оказывают прямое токсическое действие на ацинарные клетки (липолитический поток), приводя к ацинарному некрозу [27].

Есть предположение, что стеатоз ПЖ может играть ключевую роль в патогенезе острого и

хронического панкреатита у пациентов с ожирением. По аналогии с НАЖБП, приводящей к неалкогольному стеатогепатиту, предложен термин «неалкогольный стеатопанкреатит» [42]. Наличие НАЖБПЖ не исключает хронический панкреатит: в эксперименте показано, что морфологическая структура ПЖ имеет признаки продуктивного хронического воспаления у крыс с ожирением [43]. Хроническое воспаление в ПЖ при хроническом панкреатите в сочетании со стеатозом органа при МС является морфологическим обоснованием «overlap-синдрома» и изменяет клиническое течение хронического панкреатита с сопутствующим МС [44]. Наличие МС негативно влияет на клиническое течение острого панкреатита: при поступлении в стационар это связано с более высоким риском развития умеренно тяжелого (38,2 %) и тяжелого острого панкреатита (22,7 %) по сравнению с таковым без МС (28,5 и 12,8 % соответственно) [45]. НАЖБП также вносит негативный вклад в развитии хронического панкреатита [13, 46]. Предполагается, что нарушение функции печени, связанное с ожирением, может усилить системный воспалительный ответ из-за ухудшения детоксикации медиаторов воспаления [47]. Обнаружена значимая связь между НАЖБПЖ и НАЖБП (отношение шансов 5,195; 95 % ДИ: 3,838–7,032; $p < 0,001$). НАЖБПЖ обнаруживается у 53,1 % пациентов с НАЖБП, тогда как НАЖБП чаще встречается у пациентов с НАЖБПЖ (73,7 %), что может свидетельствовать о приоритете ожирения печени над ожирением ПЖ [30, 31]. В другом исследовании показатели ассоциации НАЖБП и НАЖБПЖ еще выше: у 67,9 % пациентов с НАЖБПЖ имеется НАЖБП и у 96,8 % пациентов с НАЖБП диагностируется НАЖБПЖ [34]. Также интересны исследования, несколько меняющие наше отношение к общепризнанным факторам риска патологии ПЖ. Практически во всех классификациях признана роль гипертриглицеридемии > 1000 мг/дл в развитии острого панкреатита [24]. Однако в 2016 г. в исследовании, включавшем 116 550 человек, продемонстрировано, что панкреатит может возникать при более низком, чем ожидалось, содержании триглицеридов – 177 мг/дл [48].

Глобальная распространенность НАЖБП составляет в среднем 25,24 % с самой высокой встречаемостью на Ближнем Востоке (31,8 %) и самой низкой в Африке (13,5 %) [49]. В Российской Федерации распространенность НАЖБП составляет 27–37 % в общей структуре амбулаторных пациентов [50, 51]. Более широко изучены ассоциации НАЖБП с МС, чем с болезнями ПЖ. Практически у всех пациентов с МС

развивается стеатогепатоз, почти у половины — стеатогепатит [52]. Среди больных с ожирением определена высокая распространенность НАЖБП (75–93 %), у лиц с сахарным диабетом 2 типа частота НАЖБП составляет 50–75 % [53]. У пациентов с НАЖБП частота выявления МС, ожирения, гиперлипидемии, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии составляет 42,54, 51,34, 69,16, 22,51, 39,34 % соответственно [49]. Инсулинрезистентность и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) являются основным звеном патогенеза НАЖБП; в этих условиях в печени усиливается синтез триглицеридов, секреция липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеина В (апо В). Высокий уровень инсулина и триглицеридов в крови способствуют уменьшению содержания холестерина ЛПВП. Дислипидемия при НАЖБП встречается в 60–70 % случаев и характеризуется снижением в плазме крови концентрации холестерина ЛПВП и повышением уровня холестерина ЛПНП, апо В, свободных жирных кислот и липопротеинов, богатых триглицеридами [54].

В последние годы много внимания уделяют исследованию роли кишечного микробиома в патогенезе многих заболеваний, в том числе патологии печени и ПЖ. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке часто встречается у пациентов с хроническим панкреатитом и еще более усугубляет у них мальнутрицию [55]. Ключевым моментом в ассоциации состояния кишечного микробиома с хроническим панкреатитом, вероятно, является связь между иммунным ответом и провоспалительным статусом [55]. По мнению Т. Маекава et al., инфекция *Enterococcus faecalis* может участвовать в прогрессировании хронического панкреатита [56]. Здоровый кишечный микробиом способен предотвращать многие заболевания, а также МС. Кормление мышей пребиотиком (олигофруктозой) привело к коррекции МС у мышей с ожирением путем нормализации численности микроорганизмов *Akkermansia muciniphila* (цит. по [2]).

Активно изучается генетическая основа НАЖБП, отмечены многочисленные ассоциации по всему геному и выполнено большое количество исследований генов-кандидатов [57]. Три гена тесно ассоциированы с НАЖБП — *PNPLA3* (кодирует пататиноподобный домен фосфолипазы-3), *TM6SF2* (2-й член 6-го трансмембранного суперсемейства) и *GSKR* (регуляторный белок глюкокиназы). Их экспрессия связана с инсулинрезистентностью, накоплением липидов в гепатоцитах, воспалением в гепатоцитах и фиброгенезом в печени, вместе гены *PNPLA3*,

TM6SF2 и *GSKR* вносят существенный вклад в развитие определенного фенотипа жировой болезни печени [58]. Кроме того, к основным генам-кандидатам липидного обмена при НАЖБП относят *MBOAT7* (кодирует мембранно-связывающий домен 7-О-ацилтрансферазы), *HSD17B13* (17β-гидроксистероиддегидрогеназа 13), *APOE* (аполипопротеин Е) [59, 60]. Выраженность экспрессии генов имеет значение в перераспределении липидов в липидных каплях, секреции печеночных ЛОНП и липогенезе *de novo*, а их однонуклеотидные полиморфизмы связаны с развитием как стеатоза печени, так и неалкогольного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Ассоциации между НАЖБП и однонуклеотидным полиморфизмом rs738409 гена *PNPLA3* определены в разных этнических группах и географических регионах [61]. Однонуклеотидный полиморфизм rs58542926 гена *TM6SF2*, способствующий нарушению регуляции метаболизма липидов и повреждению печени, связан со всеми стадиями НАЖБП: стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом [61]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1260326 гена *GSKR* связан как с усилением липогенеза *de novo* через индукцию гликолиза, так и с повышенной восприимчивостью к НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномой [61]. Наличие мутантного генотипа e3/e4 гена *APOE* нарушает обмен липидных фракций между плазмой крови и клетками печени и является неблагоприятным прогностическим маркером тяжести течения НАЖБП [59].

Многофакторные ассоциации НАЖБП и НАЖБПЖ с МС активно изучают в течение последних лет [1, 30]. Однако влияние МС на развитие и течение хронического панкреатита остается недостаточно изученным. Общая «стоимость» МС, включая расходы на здравоохранение и потерю потенциальной экономической активности, составляет многие миллиарды рублей. Поэтому чрезвычайно важно изучить не только конвенционные, но и многие другие потенциальные факторы риска, особенно те, которые связаны с образом жизни и которые можно модифицировать. В этиологии МС есть некоторые элементы, которые нельзя изменить, например, генетические факторы, возраст, но многие из них поддаются коррекции и сокращению. Следовательно, стратегии, направленные на первичную профилактику, необходимы для смягчения дальнейшего увеличения распространенности МС и снижения заболеваемости и смертности, связанных с МС.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chowdhury M.Z.I., Anik A.M., Farhana Z. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*, 2018; 18: 308. doi: 10.1186/s12889-018-5209-z
2. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2018; 20 (2): 1–12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
3. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Никитенко Т.М., Бобак М., Малютина С.К. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (6): 3821. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3821
4. Шишкин С.В., Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Симонова Г.И. Метаболический синдром и риск инсульта в популяции г. Новосибирска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2014; 13 (3): 53–57. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-53-57
5. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Национальные клинические рекомендации). М.: Министерство здравоохранения России, 2013. Доступно по [http://pharmpb.ru/docs/lit/Cardiologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20metabolicheskogo%20sindroma%20\(MZ%20RF,%202013\).pdf](http://pharmpb.ru/docs/lit/Cardiologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20metabolicheskogo%20sindroma%20(MZ%20RF,%202013).pdf)
6. Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Козупеева Д.А., Малютина С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. *Ожирение и метаболизм*, 2018; 15 (4): 31–37. doi: 10.14341/OMET9615
7. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Ткаченко Е.В. Доклад «Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы и ее роль в патогенезе метаболического синдрома». XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России и XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения», 2011.
8. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Мультипринт, 2005. С. 13–65.
9. Мироджов Г.К., Амиркулова М., Авезов С.А., Одинаев Р.И. Риск развития холелитиаза и хронического панкреатита при ожирении. *Вестн. Акад. мед. наук Таджикистана*, 2017; (3): 64–69.
10. Chen S.M., Xiong G.S., Wu S.M. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J. Dig. Dis.*, 2012; 13 (5): 244–251. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x
11. Маев И.В., Москалева А.Б., Сальникова Е.А., Кучерявый Ю.А. Ожирение и болезни поджелудочной железы. *Consilium Medicum*, 2008; (1): 27–32.
12. Ammann R.W., Raimondi S., Maisonneuve P., Mullhaupt B. Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis? *Pancreatology*, 2010; 10 (1): 47–53. doi: 10.1159/000225921
13. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15 (14): 1673–1676. doi: 10.3748/wjg.15.1673
14. Munigoti S.P., Rees A. Hypertriglyceridaemia, LPL deficiency and pancreatitis. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.*, 2011; 11 (3): 107–112. doi: 10.1097/MOL.0b013e328342b0e9
15. Губергриц Н.Б., Бондаренко О.А. Показатели ультразвуковой гистогграфии поджелудочной железы в динамике лечения больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*, 2013; (2): 64–68.
16. Kuhne W., Lea A. Beobachtung uber die Absonderung des Pankreas. *Unters Physiol. Inst. Univ. Heidelberg*, 1882; 2: 448–487.
17. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test). *Am. J. Dig. Dis.*, 1943; 10: 20.
18. Olsen R.S. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.*, 1978; 86A (5): 361–365. doi: 10.1111/j.1699-0463.1978.tb02057.x
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009. 104 с.
20. Whitcomb D.C. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 risk/etiology checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2019; 10 (6): e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027
21. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-AN-NHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.*, 2007; 42 (2): 101–119.
22. Seth A., Rajpal S., Saigal T. et al. Diabetic ketoacidosis-induced hypertriglyceridemic acute pancreatitis treated with plasmapheresis—recipe for biochemical disaster management. *Clin. Med. Insights Gastroenterol.*, 2014; 7: 51–53. doi: 10.4137/CGast.S18557
23. Gubensek J., Buturovic-Ponikvar J., Romozi K. et al. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One*, 2014; 9 (7): e102748. doi: 10.1371/journal.pone.0102748
24. Григорьева И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы. *Атеросклероз*, 2017; 13 (1): 41–48.
25. Miao Y.-F., Kang H.-X., Li J. et al. Effect of Shengjiang powder on multiple-organ inflammatory injury in acute pancreatitis in rats fed a high-fat diet. *World J. Gastroenterol.*, 2019; 25 (6): 683–695. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.683
26. Hirano K., Saito T., Mizuno S. et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver*, 2014; 8(5): 563–568. doi: 10.5009/gnl13366
27. Mathur A., Marine M., Lu D. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*, 2007; 9 (4): 312–318.
28. Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S. et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest. Endosc.*, 2011; 73 (5): 987–993. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.015
29. Wu W.-C., Wang C.-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 77. doi: 10.1186/1475-2840-12-77

30. Dite P., Blaho M., Bojkova M. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.*, 2020; 38 (2): 143–149. doi: 10.1159/000505366
31. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggriani S. et al. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.*, 2015; 15: 174. doi: 10.1186/s12876-015-0404-1
32. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25 (10): 2062–2068. doi: 10.1161/01.ATV.0000183883.72263.13
33. Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е. и др. Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2013; (2): 17–22.
34. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W. et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 5 (15): 1869–1875.
35. Ou H.-Y., Wang C.-Y., Yang Y.-C. et al. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. *PLoS One*, 2013; 8(5): e62561. doi: 10.1371/journal.pone.0062561
36. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A. et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22 (34): 7660–7675. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7660
37. Romana B.S., Chela H., Dailey F.E. et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD): a silent spectator or the fifth component of metabolic syndrome? A literature review. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2018; 18 (6): 547–554. doi: 10.2174/1871530318666180328111302
38. Bi Y., Wang J.L., Li M.L. et al. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2019; 35 (5): e3142. doi: 10.1002/dmrr.3142
39. Hori M., Takahashi M., Hiraoka N. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Transl. Gastroenterol*, 2014; 13 (5): e53.
40. Smits M.M., van Geenen E.J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 8 (3): 169–177.
41. Suda K., Takase M., Takei K. et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000; 124: 1302–1305.
42. Acharya C., Navina S., Singh V.P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*, 2014; 14 (5): 403–408.
43. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, диагностика доклинической стадии, обоснование тактики ведения пациентов. *Международ. эндокрин. журн.*, 2011; (2): 93–102.
44. Волкова А.А., Вахрушев Я.М. Комплексная оценка клинического течения хронического панкреатита с сопутствующим метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2012; (11): 53–58.
45. Mikolasevic I., Milic S., Orlic L. et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med.*, 2016; 32: 79–83. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.004
46. Курбонов К.М., Гаюров У.Х. Хронический холангиогенный панкреатит. *Здравоохранение Таджикистана*, 2014; (3): 21–26.
47. Clement K., Langin D. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *J. Int. Med.*, 2007; 262: 422–430. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01851.x
48. Pedersen S.B., Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Int. Med.*, 2016; 176 (12): 1834–1842. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6875
49. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64 (1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431
50. Драпкина О., Евсютина Я., Ивашкин В. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *Am. J. Clin. Med. Res.*, 2015; 3 (2): 31–36. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3
51. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015; (6): 31–41.
52. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос. мед. вестн.*, 2010; (2): 72–78.
53. Комшилова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А. Неалкогольная болезнь печени при ожирении. *Ожирение и метаболизм*, 2011; (3): 3–13.
54. Маевская М.В., Морозова М.А. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; (4): 55–61. doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-55-61
55. Signoretti M., Roggiolani R., Stornello C. et al. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2017; 63 (4): 399–410. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02387-X
56. Maekawa T., Fukaya R., Takamatsu S. et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018; 506 (4): 962–969. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.169
57. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol.*, 2018; 68(2): 268–279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
58. Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной болезни печени. *Вопр. соврем. педиатрии*, 2018; (6): 442–449.
59. Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В. и др. Геномные, протеомные и метаболомные предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением. Сообщение I. *Вопр. питания*, 2015; 84 (2): 18–24.

60. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2020; 16 (24): 54–63. doi 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63
61. Carlsson B., Lindén D., Brolén G. et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020; 51 (12): 1305–1320. doi: 10.1111/apt.15738

**LIPIDS, LIVER AND PANCREAS AT THE CROSSROADS
OF METABOLIC SYNDROME AND OBESITY EPIDEMICS**

**O.V. Efimova¹, I.N. Grigor'eva², N.L. Tov³, T.S. Suvorova³,
D.L. Nepomnyashchikh³, T.I. Romanova²**

¹*State Budgetary Healthcare Institution «City Infectious Diseases Clinical Hospital № 1»
630089, Novosibirsk, Olga Zhilina str., 90a*

²*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
6300898, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

³*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The prevalence of metabolic syndrome (MS), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is 1/4–1/3 of the planet population. It has been proven that the main links in their pathogenesis are disorders of lipid and carbohydrate metabolism. A high comorbidity of NAFLD and NAFPD was shown: in 67,9 % of patients with NAFPD, fatty liver was revealed, and in 96,8 % of patients with NAFLD, pancreatic steatosis was diagnosed. The prevalence of MC among NAFPD patients is 59,2–76,9 %. A meta-analysis revealed that NAFPD is associated with an increased risk of MS (relative risk (RR) = 2,25; 95 % CI 2,00–2,53; $p < 0,0001$), arterial hypertension (RR = 1,43; 95 % CI 1,08–1,90; $p = 0,013$), NAFLD (RR = 2,49; 95 % CI 2,06–3,02; $p < 0,0001$), diabetes mellitus 2 type (RR = 1,99; 95 % CI 1,18–3,35; $p = 0,01$), and obesity (RR = 1,91; 95 % CI 1,67–2,19; $p < 0,0001$). Concomitant MS negatively affects the clinical course of acute and chronic pancreatitis, for example, moderately severe acute pancreatitis is observed 3 times more often with MS than without MS, partly due to that I, IV and V types of hyperlipidemia are associated with acute pancreatitis. Dyslipidemia in NAFLD occurs in 60–70 % of cases and is characterized by hypertriglyceridemia, elevated level of free fatty acids and low density lipoprotein cholesterol, decreased content of high density lipoprotein cholesterol. Therefore, strategies aimed at the primary prevention of dyslipidemia can help reduce morbidity and mortality in liver and pancreatic pathology associated with MS.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty pancreatic disease, non-alcoholic fatty liver disease, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, blood lipids.

*Статья поступила 5 сентября 2020 г.
Принята к печати 27 ноября 2020 г.*