

# Особенности патогенеза неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы

**ЛУКАШЕВИЧ Г.М.**

ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ  
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

**КЛОЧКОВ А.Е.**

ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГПТД Г. ДОНЕЦКА МЗ ДНР, Д.МЕД.Н.

**КРЮК М.А.**


ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ  
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

**ФОМЕНКО П.Г.**

ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ  
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ИМ. А.Я. ГУБЕРГРИЦА, К.МЕД.Н.

В последнее время отмечается увеличение распространенности ожирения и ассоциированных с ним неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ). Это связано с тем, что жировая ткань является эндокринологически активным органом, увеличение размеров которого сопровождается развитием провоспалительного состояния вследствие инициации каскада воспалительных реакций, что и приводит к поражению данных органов-мишеней. Для НАЖБП характерна четко выраженная стадийность: стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. Для НАЖБПЖ также свойственно прогрессирующее течение от простого отложения капель жира в ткани поджелудочной железы (ПЖ) (стеатоз, липоматоз) до выраженного воспаления (неалкогольный стеатопанкреатит) с последующей активацией фиброгенеза и формированием фиброза ПЖ. Возможным исходом НАЖБПЖ является рак ПЖ. В условиях всемирной эпидемии ожирения НАЖБПЖ называют «панкреатической» манифестацией метаболического синдрома (МС), как НАЖБП — «печеночным» проявлением этого синдрома.

По данным разных источников, распространенность НАЖБПЖ колеблется от 11% до 35%. Согласно результатам метаанализа, проведенного Singh R.G. et al., 2017, 11 исследований (n=12675), суммарная распространенность НАЖБПЖ составляет 33% (95% ДИ 24–41%). Lesmana C.R. et al., 2015, полагают, что к появлению стеатоза ПЖ предрасполагают пожилой возраст, мужской пол, высокое систолическое и диастолическое давление, увеличение гликемии натощак, триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ХС). По данным T. Milovanovic et al., 2019, рост гликемии натощак ( $p=0,0052$ ), общего ХС ( $p=0,007$ ), сывороточной концентрации липазы и амилазы ( $p=0,014$  и  $p=0,024$  соответственно) связан с высоким риском развития тяжелого стеатоза ПЖ; такая же зависимость зафиксирована этими учеными между значимым увеличением количества мезентериального жира и тяжелого стеатоза ПЖ ( $p=0,013$ ). Zhou J. et al., 2016, подтвердили взаимосвязь стеатоза ПЖ со всеми компонентами МС: не только с центральным ожирением, сахарным диабетом (СД), но и стеатозом печени, гипертриглицеридемией. По мнению китайских исследователей Weng S. et al., 2018, перечисленный список факторов риска развития НАЖБПЖ следует дополнить гормонами жировой ткани, в частности адипонектином ( $p<0,05$ ).



Как правило, стеатоз ПЖ является случайной диагностической находкой, которая обнаруживается при визуализации органов брюшной полости, проводимой по другой причине. В ряде работ показана тесная взаимосвязь между наличием ультразвуковых признаков НАЖБП и НАЖБПЖ, их сочетание наблюдают в 50–80% случаев. Поэтому НАЖБП относят к факторам риска развития НАЖБПЖ, а при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ, необходимо проводить диагностический поиск не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ. Взаимосвязь между НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивается и во многих других работах: одни исследователи считают, что стеатоз печени предрасполагает к развитию липоматоза ПЖ, другие утверждают, что жировая инфильтрация ПЖ может являться этапом формирования НАЖБП.

НАЖБПЖ является относительно новой патологией, поэтому многие аспекты ее развития еще находятся в процессе изучения, однако в настоящее время уже установлены некоторые этиологические факторы ее возникновения (см. следующий слайд).

### *Наследственные:*

- Гемохроматоз
- Муковисцидоз
- Синдром Швахмана–Даймонда
- Синдром Йохансона–Близзарда
- Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы

### *Метаболические:*

- Ожирение
- Сахарный диабет
- Мальнутриция (квашиноркор)

### *Токсическое воздействие:*

- Стероиды
- Гемцитабин
- Розиглитазон
- Алкоголь

### *Другие (редкие):*

- Реовирус
- Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени
- ВИЧ/СПИД



Эндокринная активность адипоцитов обусловлена их способностью синтезировать адипокины, которые представляют собой адипоцит-специфичные белки, обладающие гормоноподобной активностью. Адипоцитарные гормоны лептин и адипонектин регулируют поступление пищи, чувство насыщения и голода. Также адипоциты продуцируют другие гормоны, такие как резистин, оментин, апелин, висфатин и др. Адипоциты способствуют росту клеток и васкуляризации, так как секретируют фактор роста фибробластов, макрофагальный колониестимулирующий фактор роста, фактор роста гепатоцитов, инсулин-подобный фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия, трансформирующие факторы роста. Они также синтезируют хемокины и цитокины, включая интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18), воспалительный белок макрофагов, фактор ингибирования миграции макрофагов, что способствует поддержанию локального вялотекущего воспалительного процесса. Различные факторы активации комплемента и белков острой фазы, ингибитор активатора плазминогена, С-реактивный белок, гаптоглобин, сывороточный амилоид А дополняют перечень секреторной активности адипоцита (см. следующий слайд). Такая функциональная активность адипоцитов приводит к разнообразному гуморальному и локальному паракринному воздействию на органы, их функции и метаболический статус всего организма.

# Обзор секреторной активности белой адипоцитарной ткани

## Локальная РАС

Ангиотензиноген/ ангиотензин II, ренин, ангиотензин-превращающий фермент

## Адипокины

Лептин, адипонектин, резистин, оментин-1, -2, апелин, хемерин, висфатин, адиполин, несфатин, иризин

## Хемокины/ цитокины

Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6, -1 $\beta$ , -4, -7, -8, -9, -10, -12, -13, -15, -17, -18, фактор ингибирования миграции макрофагов, воспалительный белок макрофагов

## Простагландины (ПГ)

ПГЕ, ПГФ $2\alpha$ , ПГ $12$

## Транспорт кальция

Кальюменин, кальваскулин

## Экстрацеллюлярный матрикс

Коллагены II-IV типов, глипикан-4, энтактин, ламинин, остеоонектин, гиалуронан, тромбоспондин-1

## Другие гормоны

Соматостатин, кальцитонин, предсердный натрийуретический пептид, агути-сигнальный протеин, програнулин, пролактин



## Факторы роста

Инсулин-подобный фактор роста (ИФР), ИФР-связывающий белок, фактор роста фибробластов-1, -2, -10, -21, -23, трансформирующий фактор роста-1,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ , фактор роста гепатоцитов, фактор роста сосудистого эндотелия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста тромбоцитов

## Факторы свертывания

Тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена-1, васпин, протеин S

## Ингибиторы протеаз

Цистатин С, коллигин-1

## Низкомолекулярные метаболиты

Жирные кислоты, глицерол, монобутирин, аденозин, лизофосфолипиды

## Система комплемента


В, C3/C3f-desArg, D, H, I, пропердин

## Другие

Матриксная металлопротеиназа-2, гаптоглобин, металлотioneин-1, семафорин-3С, параоксоназа-1, галектин-3, СРБ, селенопротеин Р

Однако при продолжающемся увеличении массы тела, когда способность адипоцитарной ткани накапливать свободные жирные кислоты (СЖК) исчерпывается, избыточное количество жира откладывается в висцеральных и периферических неадипоцитарных органах, таких как мышцы, печень, ПЖ, что приводит к развитию висцерального ожирения. Нежировые клетки, в отличие от адипоцитов, имеют ограниченные возможности по накоплению и хранению СЖК, поэтому при превышении этой возможности они гипертрофируются и инфильтрируются макрофагами, которые впоследствии приобретают провоспалительный М1 фенотип, вызывая вялотекущий воспалительный процесс. Неадипоцитарные клетки секретируют большее количество провоспалительных адипокинов (ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , лептин) и меньше противовоспалительных гормонов (адипонектин). Установлено, что внутриклеточное накопление неэстерифицированных жирных кислот и ТГ способствует развитию стресса эндоплазматического ретикулума, активации окислительного стресса, разобщению митохондрий, изменению состава/функции клеточной мембраны, провоцируя тем самым воспаление и гибель клетки. Дисфункция адипоцитарной ткани индуцирует локальный и системный воспалительные ответы с соответствующими клиническими последствиями.



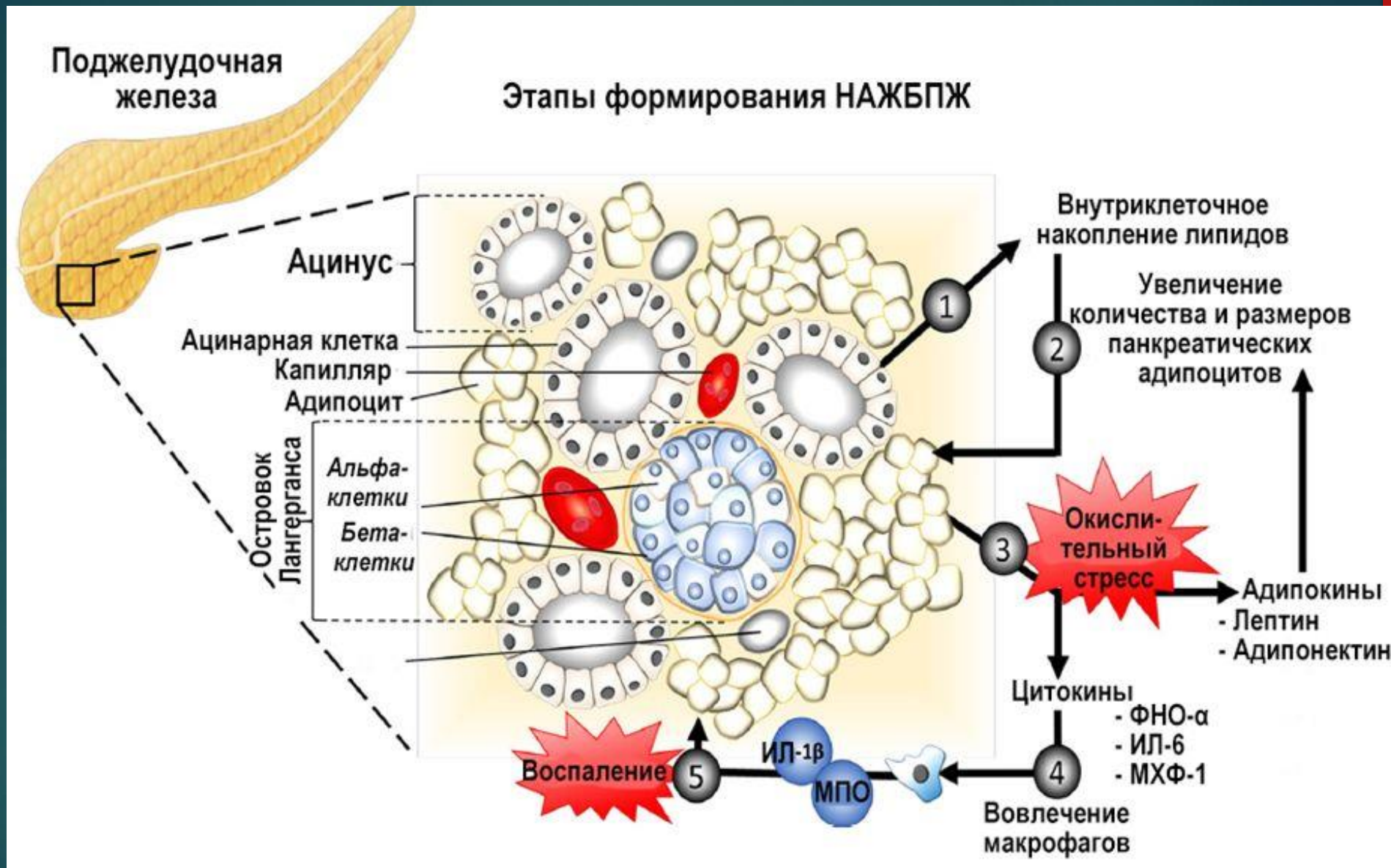


Функциональная активность адипоцитов, локализованных в различных анатомических областях (подкожной жировой клетчатке, периваскулярно, висцеральных органах, почечных синусах) значительно отличается, однако пока еще нет данных, системно сравнивающих активность панкреатических адипоцитов и жировых клеток других локализаций. На данный момент уже убедительно доказано, что увеличение количества эпикардального жира, стеатоз миокарда предрасполагают к развитию мерцательной аритмии и дисфункции желудочков, а избыток периваскулярной жировой ткани способствует возникновению атеросклероза и гипертонии. Есть данные, показывающие способность адипонектина и лептина, секретируемых панкреатическими адипоцитами, влиять на функцию  $\beta$ -клеток ПЖ и секрецию инсулина, поэтому жировая инфильтрация ПЖ рассматривается в качестве потенциального эндокринного маркера инсулинорезистентности (ИР) и вероятного показателя, который может использоваться для стратификации кардиоваскулярного риска, неопластического потенциала самой ПЖ.

На следующем слайде представлены патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ. В условиях окислительного стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток. Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин) и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , моноцитарный хемотаксический фактор-1, ИЛ-6) и снижением продукции противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани, что в итоге определяет активацию воспаления и приводит к развитию дисфункции  $\beta$ -клеток, формированию СД 2-го типа. После поступления в паренхиму ПЖ макрофаги начинают синтезировать ИЛ-1 $\beta$  и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса.

Подобные изменения характерны и для других соматических заболеваний: ожирения, гиперлипидемии, сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП, что подтверждает общность патогенетических механизмов этих нозологий и дает основание считать происходящие изменения не локальными, изолированными, а системными.

# Патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ



МПО – миелопероксидаза

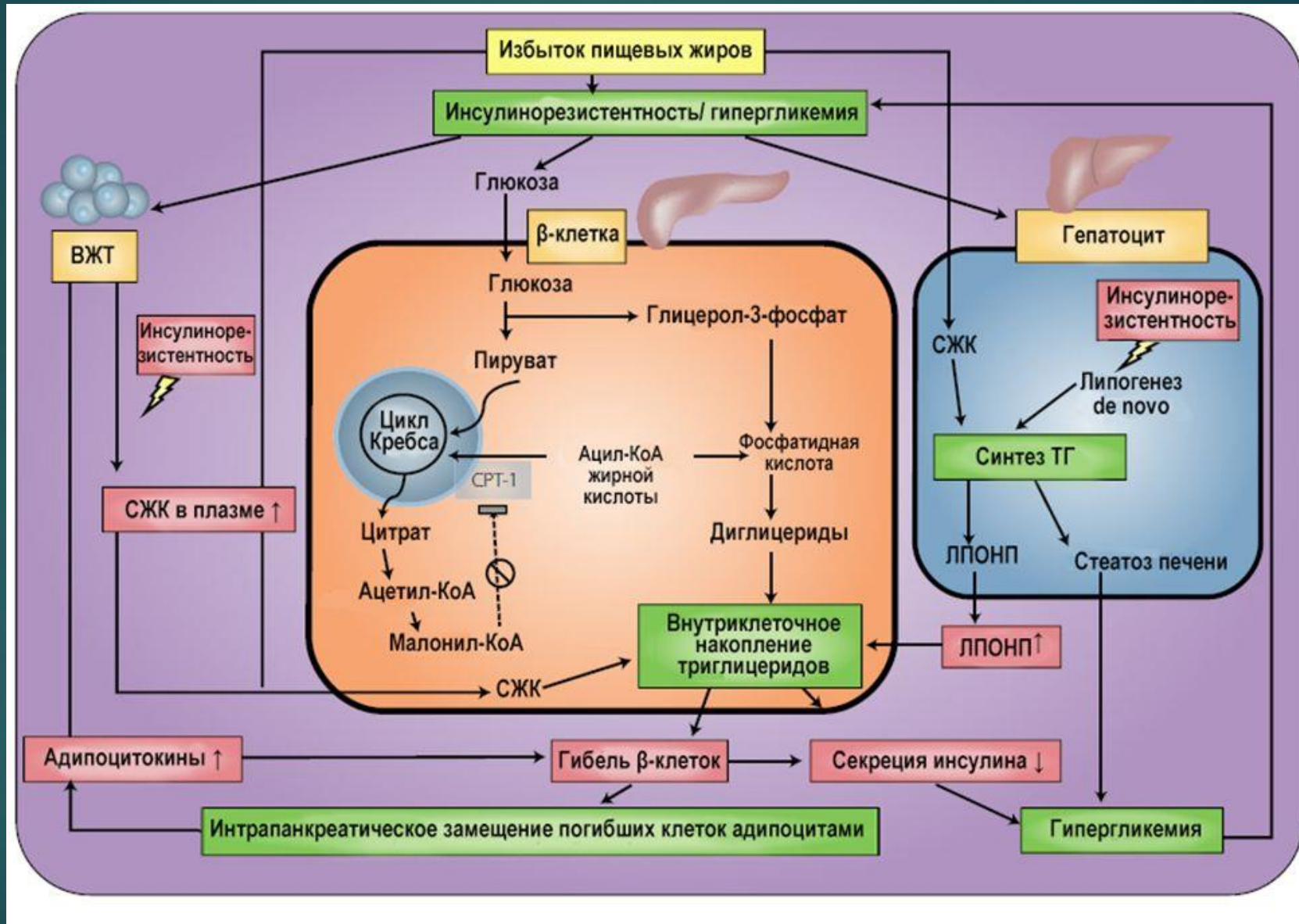
МХФ-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1



Такую системность патологического процесса подтверждает теория формирования НАЖБПЖ, предложенная T. Yu et al., 2017, которая показывает взаимосвязь НАЖБП, ожирения и стеатоза ПЖ (см. следующий слайд). Авторы этой гипотезы подчеркивают первоначальность формирования ИР, гипергликемии, необходимых для развития НАЖБП и НАЖБПЖ, которые возникают на фоне увеличения размеров висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта ЛПОНП, которое в свою очередь приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В  $\beta$ -клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (СРТ-1) и увеличивается концентрация малонил коэнзима А (КоА), снижается активность процессов  $\beta$ -окисления и происходит внутриклеточное накопление ТГ. Также ИР обуславливает изменение липолиза ТГ и высвобождение СЖК из ВЖТ, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на  $\beta$ -клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Адипоцитокينات и СЖК могут усиливать повреждение  $\beta$ -клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (так называемый порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая «порочный круг» нарушенного метаболизма глюкозы. Weng S. et al., 2018, установили, что инфильтрация ПЖ эктопическими адипоцитами вначале приводит к гипертрофии и гиперплазии железы, а затем к развитию ИР и СД 2-го типа.



# Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией $\beta$ -клеток



Таким образом, N. Shah et al., 2019, выделяют следующие этапы естественного течения НАЖБПЖ, которые представлены на следующем слайде.

Данная теория естественного течения НАЖБПЖ позволяет предположить, что стеатоз ПЖ предрасполагает к развитию хронического панкреатита, формированию дисфункции  $\beta$ -клеток и возникновению СД 2-го типа, а также инициации опухолевого роста и зарождению рака ПЖ.


Majumder S. et al., 2017, доказали, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза, также при увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности.

В патогенезе НАЖБП и НАЖБПЖ в том числе участвует синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, что показано в метаанализе (результат 10 исследований) Wijarnpreecha K. et al., 2020: выявлена значимая ассоциация между НАЖБП и СИБР с отношением шансов 3,82 (95% ДИ: 1,93–7,59). Маев И.В. с соавт., 2020, показали что оксидативный стресс в печени может быть индуцирован не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, наблюдаемого при ожирении, но и высокой концентрацией эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений при СИБР.

# НАЖБПЖ: патогенез и прогрессирование



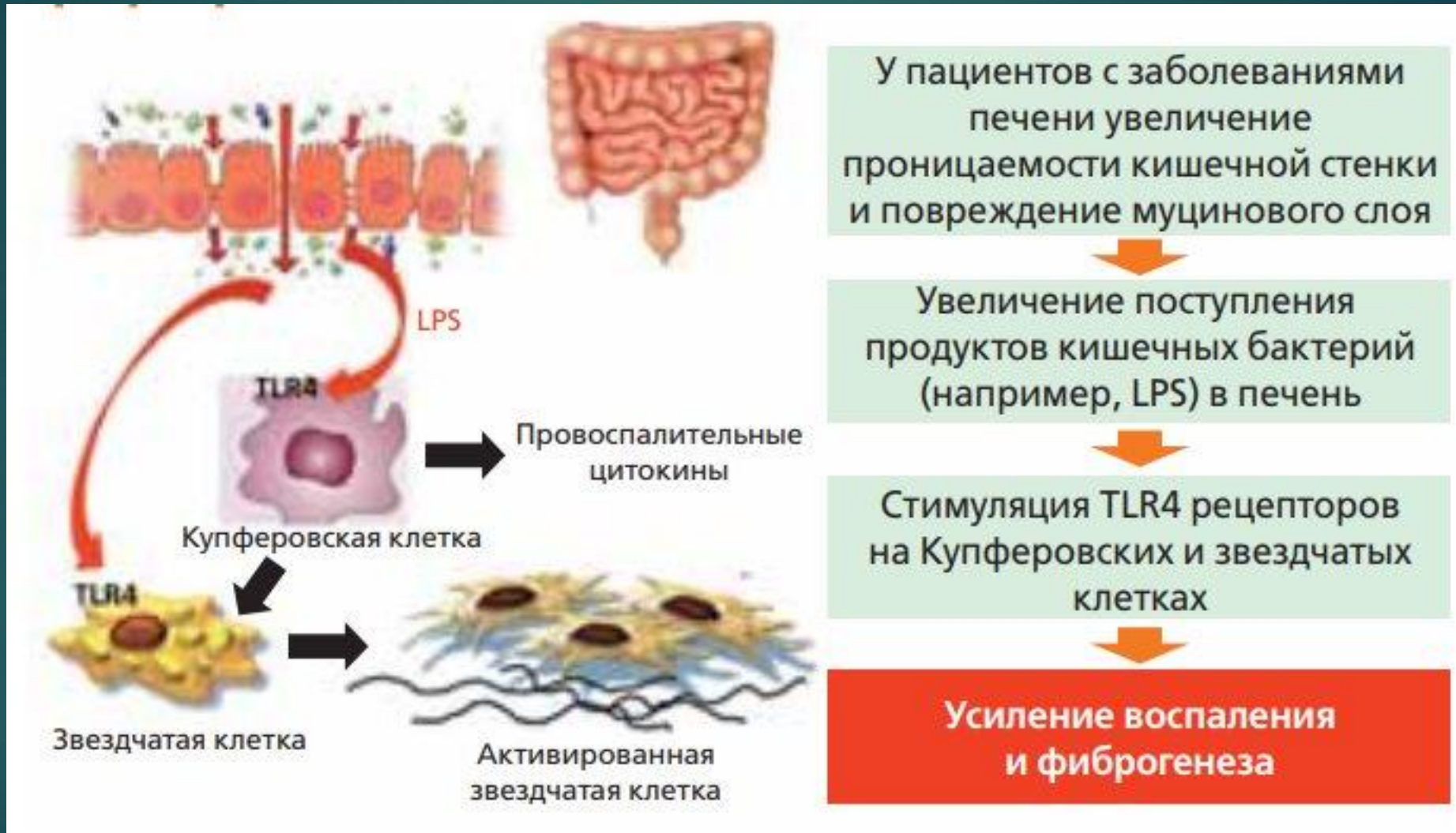




Количество данных об ассоциации НАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (липополисахарида и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- $\kappa$ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , фактора роста опухолей- $\beta$ ), являющихся субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и индукции фиброгенеза (см. следующий слайд).



# Нарушение оси «кишечник — печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени



LPS – липополисахарид

TLR4 – толл-подобный рецептор 4

В ряде публикаций подчеркивается, что НАЖБП развивается на фоне выраженного дисбаланса между путями синтеза желчных кислот (ЖК) с выраженным преобладанием альтернативного способа их образования. Horvatits T. et al., 2013, показали, что такие изменения ассоциируются с уменьшением количества желчи, ее внутрипеченочным накоплением, что в сочетании с изменением свойств желчи способствует поражению ткани печени. Chen J. et al., 2013, при стеатозе печени и НАСГ констатируют также изменение общего количества и спектра ЖК. Ferslew B.C. et al., 2015, продемонстрировали, что НАСГ протекает с возрастанием постпрандиального выброса ЖК, что делает таких пациентов чувствительными к повреждающему действию вторичных ЖК (посредством бактериального воздействия в толстом кишечнике). При помощи метаболомического анализа у больных НАСГ Kalhan S.C. et al., 2013, зафиксировали возрастание сывороточных концентраций гликохенодезоксихолата, глихолата и таурохолата, а по данным транскриптомного анализа Legry V. et al., 2017, констатировали корреляционную зависимость между метаболическим фенотипом, ИР и уровнем ЖК при НАСГ.

С гистологической точки зрения НАЖБПЖ представляет собой гетерогенный процесс, характеризующийся избыточным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с последующим жировым замещением ПЖ. Согласно выдвинутой гипотезе развития НАЖБПЖ, при прогрессировании этой патологии ряд патофизиологических процессов сменяют друг друга, подобно таковому при НАЖБП (обуславливая превращение стеатоза печени в НАСГ), то есть стеатоз ПЖ трансформируется в неалкогольный стеатопанкреатит.

Несмотря на общность множества патофизиологических процессов, протекающих при НАЖБП и НАЖБПЖ, есть ряд особенностей, которые отличают эти нозологии. Одно из отличий касается гистологических характеристик. В отличие от стеатоза печени, при котором жир накапливается непосредственно в гепатоцитах, жировая инфильтрация ПЖ происходит с накоплением ТГ только в панкреатических адипоцитах, вне  $\beta$ -клеток. Согласно имеющимся данным,  $\beta$ -клетки ПЖ резистентны к жировой инфильтрации: даже при массивном стеатозе ПЖ островковые клетки (инсулиноциты) не накапливают жир, однако  $\beta$ -клетки чувствительны к липотоксическому действию избытка СЖК, а также к повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при висцеральном ожирении. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что эндокринная недостаточность ПЖ может являться первым клиническим проявлением НАЖБПЖ.

В настоящее время описано два гистологических типа адипоцитарной инфильтрации ПЖ. Первый, интралобулярный, характеризуется беспорядочным накоплением жировых включений внутри дольки ПЖ; другой, интерлобулярный, — хаотичным скоплением СЖК между дольками железы, преимущественно периваскулярно. Считается, что второй тип жировой инфильтрации ПЖ встречается наиболее часто и сопровождается вялотекущей воспалительной реакцией, которая активирует механизм ИР в целом ряде органов и тканей, что приводит к формированию так называемого метаболического фенотипа. Исходя из этих данных, Pinte L. et al., 2019, рассматривают стеатоз ПЖ как ранний маркер ИР.



## **Выводы:**

Таким образом, в настоящее время в патогенезе НАЖБП и НАЖБПЖ выделены следующие особенности. Среди множества теорий выделяется гипотеза, основанная на изменениях метаболизма липидов, способствующих накоплению жира в гепатоцитах и строме ПЖ, активации окислительного процесса, повреждению клеток, формированию фиброза (Catanzaro R. et al., 2016; Dite P. et al., 2020; Kumar R. et al., 2020; Pinte L. et al., 2019; Shah N. et al., 2019). В рамках этой теории большое внимание уделяется адипоцитам, способным высвобождать цитокины, которые активируют процессы воспаления и фиброгенеза в печени и ПЖ, способствующие развитию ИР. Нарушение метаболизма ЖК также создает условия для появления и формирования ИР. Неконъюгированные ЖК признаны токсичными для организма, поэтому рост концентрации вторичных ЖК рассматривается как один из «толчков» для активации, усиления воспалительного процесса и прогрессирования НАЖБП и/или НАЖБПЖ (Sarenac T.M. et al., 2018). Также большое внимание уделяется оси «тонкий кишечник — печень / ПЖ — жировая ткань» (Kumar R. et al., 2020; Pinte L. et al., 2019; Shah N. et al., 2019).



## Литература

1. Губергриц Н.Б., Моногарова Н.Е., Можина Т.Л., Клочков А.Е., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Бурка А.А. Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью. М.: Прима Принт, 2021. 124 с.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М.: Прима Принт, 2020. 68 с.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020, 52 с.
4. Alempijevic T., Dragasevic S., Zec S., Popovic D., Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad. Med. J.* 2017. Vol. 93, No 1098. P. 226–230.
5. Caldart F., de Pretis N., Luchini C., Ciccocioppo R., Frulloni L. Pancreatic steatosis and metabolic pancreatic disease: a new entity? *Intern. Emerg. Med.* 2023. Vol. 18, No 8. P. 2199–2208.
6. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
7. Chen J., Deng W., Wang J., Shao Y., Ou M., Ding M. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2013. Vol. 122, No 1. P. 5–8.
8. Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandziev P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.* 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
9. Ferrara D., Montecucco F., Dallegrì F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J. Cell Physiol.* 2019. Vol. 234, No 12. P. 21630–21641.
10. Ferslew B.C., Xie G., Johnston C., Su M., Stewart P.W., Jia W., Brouwer K.L., Barritt A.S. 4th. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60, No 11. P. 3318–3328.
11. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No 3. P. 322–339.
12. Gerst F., Wagner R., Oquendo M.B., Siegel-Axel D., Fritsche A., Heni M., Staiger H., Haring H.U., Ullrich S. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol. Metab.* 2019. Vol. 25. P. 1–10.
13. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013. Vol. 19. P. 128–132.
14. Kalhan S.C., Guo L., Edmison J., Dasarathy S., McCullough A.J., Hanson R.W., Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2011. Vol. 60, No 3. P. 404–413.
15. Kumar R., Priyadarshi R.N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
16. Legry V., Francque S., Haas J., Verrijken A., Caron S., Chavez-Talavera O., Vallez E., Vonghia L., Dirinck E., Verhaegen A., Kouach M., Lestavel S., Lefebvre P., Van Gaal L., Tailleux A., Paumelle R., Staels B. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH, in obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, No 10. P. 3783–3794.
17. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggriani S., Aidawati M.L., Lesmana L.A. 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. Vol. 15. P. 174.
18. Lesmana C.R.A., Gani R.A., Lesmana L.A. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients : a single-center experience. *JGH Open.* 2017. Vol. 2, No 1. P. 4–7.
19. Majumder S., Philip N.A., Takahashi N., Levy M.J., Singh V.P., Chari S.T. Fatty pancreas: should we be concerned? *Pancreas.* 2017. Vol. 46, No 10. P. 1251–1258.
20. Milovanovic T., Dragasevic S., Stojkovic Lalosevic M., Zgradic S., Milicic B., Dumic I., Kmezic S., Saponjski D., Antic A., Markovic V., Popovic D. Ultrasonographic evaluation of fatty pancreas in serbian patients with non alcoholic fatty liver disease — a cross sectional study. *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, No 10. P. 697.

21. Nghiem D.D., Olson P.R., Ormond D. The “fatty pancreas allograft”: anatomic-pathologic findings and clinical experience. *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36, No 4. P. 1045–1047.
22. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity.* 2008. Vol. 16, No 3. P. 522–530.
23. Pinte L., Balaban D.V., Baicus C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. *Rom. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 57, No 3. P. 209–219.
24. Prachayakul V., Aswakul P. Pancreatic steatosis: what should gastroenterologists know? *JOP.* 2015.
25. A primer in pancreas / Eds. : J.-M. Lohr, M. Vujasinovic. Изд-во Wind, 2023. 306 p.
26. Ramkissoon R., Gardner T.B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 11. P. 1726–1734.
27. Romana B.S., Chela H., Dailey F.E., Nassir F., Tahan V. 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. Vol. 18, No 6. P. 547–554.
28. Sakai N.S., Taylor S.A., Chouhan M.D. Obesity, metabolic disease and the pancreas-quantitative imaging of pancreatic fat. *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, No 1089. ID. 20180267.
29. Sarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 939.
30. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49–S56.
31. Singh R.G., Yoon H.D., Wu L.M., Lu J., Plank L.D., Petrov M.S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance : a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism.* 2017. Vol. 69. P. 1–13.
32. Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, No 3. P. 1023–1033.
33. Tsatsoulis A., Mantzaris M.D., Bellou S., Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment — an evolutionary perspective. *Metabolism.* 2013. Vol. 62, No 5. P. 622–633.
34. Uygun A., Kadayifci A., Demirci H., Saglam M., Sakin Y.S., Ozturk K., Polat Z., Kararlioglu Y., Bolu E. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. Vol. 26, No 1. P. 37–41.
35. van Raalte D.H., van der Zijl N.J., Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010. Vol. 13, No 4. P. 478–485.
36. Virtue S., Vidal-Puig A. It’s not how fat you are, it’s what you do with it that counts. *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6, No 9. P. e237.
37. Wagner R., Eckstein S.S., Yamazaki H., Gerst F., Machann J., Jaghutriz B.A., Schurmann A., Solimena M., Singer S., Konigsrainer A., Birkenfeld A.L., Haring H.-U., Fritsche A., Ullrich S., Heni M. Metabolic implications of pancreatic fat accumulation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022. Vol. 18, No 1. P. 43–54.
38. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, No 26. P. e11293.
39. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., Pungpapong S., Keaveny A.P., Ungprasert P. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease : a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 32, No 5. P. 601–608.
40. Yu Q., Jiang Z., Zhang L. Bile acid regulation: A novel therapeutic strategy in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharm. Ther.* 2018. Vol. 190. P. 81–90.
41. Yu T., Wang C. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. P. 735–747.
42. Zhou J., Li M.-L., Zhang D.-D., Lin H.-Y., Dai X.-H., Sun X.-L., Li J.-T., Song L.-Y., Peng H., Wen M.-M. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology.* 2016. Vol. 16, No 4. P. 578–583.



Спасибо за внимание!

