

Гипертриглицеридемический панкреатит: эпидемиология, патофизиология и лечение

N. de Pretis, A. Amodio, L. Frulloni

Веронский университет, Верона, Италия

Статья опубликована в журнале United European Gastroenterology Journal. 2018. Vol. 6, No 5. P. 649–655.

Ключевые слова: острый панкреатит, дислипидемия, гипертриглицеридемический панкреатит, дефицит липопротеиновой липазы, лечение

Введение

Гипертриглицеридемия (ГТГ) является одной из основных причин острого панкреатита (ОП), на долю гипертриглицеридемического панкреатита (ГТГП) приходится до 10% всех случаев ОП [20, 38, 45]. Хотя патогенез ГТГП до конца не ясен, доказано, что ГТГ провоцирует повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) и хиломикрон в крови, что приводит к увеличению вязкости плазмы крови — это может вызвать ишемию ткани поджелудочной железы (ПЖ) и воспаление органов-мишеней [20, 42, 45, 49].

Повышенный риск ОП развивается при нескольких типах ГТГ. Семейный дефицит липопротеинлипазы (ДЛПЛ) представляет собой генетическое заболевание, характеризующееся тяжелой ГТГ и хиломикронемией с рецидивирующими эпизодами ОП [7]. Избыточное потребление алкоголя может привести к увеличению уровня триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с фоновой ГТГ, что увеличивает риск развития ОП [40, 49]. ГТГП может также возникать у беременных в результате изменения уровней гормонов, которые вызывают повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что может приводить к тяжелым осложнениям, как у матери, так и у плода [32, 47, 49].

У пациентов с ГТГП вначале развиваются симптомы, сходные с симптомами, наблюдаемыми у пациентов с ОП другой этиологии. Однако тяжесть и частота осложнений при ГТГП, как правило, выше [44]. Таким образом, точный диагноз имеет важное значение для назначения правильного лечения, а также для предотвращения рецидива заболевания.

В этом обзоре обсуждаются этиология, эпидемиология, патофизиология и клинические характеристики ГТГП, а также представлен обзор доступных и возможных будущих методов лечения.

Классификация ГТГ и определение ГТГП

Первичная ГТГ

Согласно классификации Фредриксона, выделяют 5 типов гиперлипидемии [23]. Пациенты с гиперлипидемией I, IV и V типа имеют повышенный риск

ГТГП [49]. При гиперлипидемии I типа нарушается, главным образом, метаболизм хиломикронов, богатых триглицеридами (хиломикронемия).

ДЛПЛ является редким аутосомно-рецессивным расстройством, связанным с гомозиготной или гетерозиготной мутацией в гене липопротеинлипазы (ЛПЛ), расположенном на 8-й хромосоме [25].

ЛПЛ является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме богатых триглицеридами липопротеинов, таких как хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Пациенты с ДЛПЛ имеют тяжелую ГТГ и хиломикронемию, а также более высокий риск панкреатита, чем пациенты с ГТГ другой этиологии [25]. Мутации в генах, кодирующих кофакторы ЛПЛ и белки созревания, такие как фактор созревания липазы 1, гликозилфосфатидилиосилол-якорный ЛПВП (липопротеины высокой плотности)-связывающий белок 1, апо-липопротеин (Аpo) С2 и Аpo А5, могут вызывать хиломикронемию и связаны с клиническими проявлениями, сходными с ДЛПЛ [6]. Таким образом, полный генетический анализ методом секвенирования с определением гена ЛПЛ и четырех генов кофакторов часто является предпочтительным способом для установления диагноза у пациентов с подозрением на ДЛПЛ [6]. IV тип гиперлипидемии (семейная комбинированная гиперлипидемия) характеризуется повышенным уровнем ЛПОНП и является результатом мутаций в нескольких генах в сочетании с воздействием внешних факторов [6, 34]. Гиперлипидемия V типа (семейная ГТГ), при которой повышен уровень как хиломикронов, так и ЛПОНП, вызвана мутациями генов, которые вызывают снижение катаболизма липидов. У пациентов с гиперлипидемией факторы окружающей среды, включая ожирение, чрезмерное потребление алкоголя и рацион с повышенным содержанием жиров, усугубляют повышение уровня триглицеридов [6, 34]. Гиперлипидемии IV или V типа являются аутосомно-доминантными расстройствами, которые более распространены, чем гиперлипидемия I типа [49].

Вторичная ГТГ

Причины вторичной (приобретенной) ГТГ включают неадекватно контролируемый сахарный диабет, беременность, ожирение, избыточное потребление алкоголя и применение некоторых лекарственных препаратов [49]. Вторичная ГТГ сама по себе не является фактором риска ОП; однако у пациентов с базисной дислипидемией вторичная ГТГ может привести к клинически значимому увеличению уровня триглицеридов, которое может привести к ОП [49].

Определение ГТГП

Диагноз ОП основан на пересмотренных классификационных критериях Атланты [5]. В целом, для развития и диагностики ГТГП считают необходимыми уровни триглицеридов в сыворотке крови выше 1000 мг/дл, однако нет четкого порога, выше которого ГТГ может вызвать ОП [20]. Диагноз ГТГП является установленным, когда уровни триглицеридов в сыворотке крови в начале заболевания составляют >1000 мг/дл, и диагноз остается вероятным, если увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови составляет <1000 мг/дл, а также при наличии других кофакторов.

Этиология ГТГП

Наиболее распространенными причинами ОП являются желчнокаменная болезнь, злоупотребление алкоголем и ГТГ [20, 45]. Хотя риск ОП у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови четко не определен, известно, что для индукции ОП необходим высокий уровень хиломикрон [45]. В популяционном исследовании риск ОП увеличивался на 4% при каждом повышении уровня триглицеридов на 100 мг/дл (после корректировки на ковариаты и исключения пациентов, госпитализированных по поводу хронического панкреатита, желчнокаменной болезни, нарушений, связанных со злоупотреблением алкоголем, почечной недостаточности и других расстройств) [36]. Аналогичным образом, в проспективном когортном исследовании риск ОП был значительно повышен у пациентов с показателями триглицеридов ≥ 145 мг/дл по сравнению с пациентами с уровнем триглицеридов ≤ 75 мг/дл (относительный риск 1,55, 95% доверительный интервал 1,09–2,21) [33]. Кроме того, в исследовании у пациентов с историей ОП, 50% пациентов с ГТГП имели нарушенный клиренс экзогенных триглицеридов [17].

Эпидемиология ГТГП

В ретроспективном исследовании пациентов с тяжелой ГТГ (триглицериды >1000 мг/дл) частота ОП составила 20% [34]. В другом проспективном исследовании частота ОП была выше у пациентов с тяжелой ГТГ, чем у пациентов с более низким уровнем триглицеридов, причем частота ОП была 16% у пациентов с уровнем триглицеридов >1772 мг/дл против 3% у пациентов с уровнем триглицеридов от 886 мг/дл до 1771 мг/дл [41]. В других проспективных и ретроспективных исследованиях среди пациентов с ОП частота ГТГП составляла 2,3–10,0% [3, 9, 12].

У более молодых пациентов (в возрасте <50 лет) ГТГП более распространен у мужчин, чем у женщин,

тогда как билиарный ОП, по-видимому, чаще развивается у пожилых пациентов (в возрасте >70 лет) [50].

ОП во время беременности имеет частоту 1 на 1000–10 000 беременностей, а частота семейного ГТГП во время беременности оценивается с частотой 1 на 25 000 беременностей [18]. В одном из исследований у беременных с ОП ГТГП наблюдался у 30% пациенток [32].

Патофизиология ГТГП

Предложены две теории патогенеза ГТГП [20, 45, 49]. Во-первых, избыток триглицеридов транспортируется в виде богатых триглицеридами липопротеинов (хиломикрон), которые гидролизуются в сосудистом русле ПЖ. Это приводит к высвобождению высокого уровня СЖК, который превышает связывающую способность альбумина плазмы крови и способствует задержке СЖК в мицеллярных структурах с детергентными свойствами. Эти токсичные структуры могут вызвать повреждение тромбоцитов, сосудистого эндотелия и ацинарных клеток, что приводит к ишемии и ацидозу. Ацидоз дополнительно повышает токсичность СЖК путем активации трипсиногена, который вызывает ОП [20, 45, 49]. По второй теории, повышенный уровень хиломикрон, которые являются самыми крупными среди липопротеинов, вызывает увеличение плазменной вязкости [20, 45, 49]. Повышенная вязкость плазмы крови приводит к закупорке капилляров и ишемии, что усиливает ацидоз и в итоге вызывает ОП [20, 45, 49]. Вероятно, оба механизма способствуют развитию ГТГП (рис. 1).



Рис. 1. Возможные механизмы, связанные с патофизиологией ГТГП. ТГ — триглицериды, ХМ — хиломикроны.

Лишь у небольшой части пациентов с ГТГ развивается ОП [42]. ГТГП обычно возникает у пациентов с ГТГ и одним или несколькими вторичными факторами, включая неадекватно контролируемый сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, беременность и генетические особенности [42]. Действительно, генетический анализ пациентов с ГТГ, проведенный Y. T. Chang и его коллегами, выявил две генетические мутации трансмембранного регулятора кистозного фиброза и промотора фактора некроза опухоли, которые могут влиять на развитие ГТГП у некоторых пациентов [10].

ГТГП в определённых ситуациях

ДЛПЛ

ДЛПЛ — редкая аутосомно-рецессивная форма первичной ГТГ (гиперлипидемия I типа), вызванная мутациями в ЛПЛ-гене, расположенном на 8-й хромосоме [7]. Ген ЛПЛ экспрессируется в жировой ткани, в скелетных и сердечной мышцах, где он гидролизует триглицериды в хиломикронах и ЛПОНП с высвобождением СЖК для производства энергии в тканях. У пациентов с ДЛПЛ нарушен клиренс хиломикронов, что приводит к повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови и хиломикронемии. Кроме того, пациенты с ДЛПЛ обычно имеют первые проявления в детском возрасте, очень тяжелую ГТГ с эпизодами боли в животе, кожными ксантомами и гепатоспленомегалией. Одним из наиболее серьезных симптомов ДЛПЛ является рецидивирующий ОП [7].

Беременность

ГТГП во время беременности во многом связан с семейной ГТГ [44].

Выраженная семейная ГТГ может привести к нарушению регуляции уровня липидов у беременных, особенно в третьем триместре, что, как известно, связано с ОП во время беременности [18].

Повышенный уровень эстрогенов во время беременности приводит к снижению активности ЛПЛ и увеличению синтеза ЛПОНП, что приводит к увеличению уровня хиломикронов и триглицеридов [18]. Уровень триглицеридов обычно достигает пика в течение третьего триместра и может быть в 2 раза выше, чем уровень до беременности [18, 49]. Повышенный уровень триглицеридов способствует росту и развитию плода [32] и не имеет последствий для большинства женщин. Тем не менее, у пациентов с фоновой дислипидемией это может привести к тяжелой ГТГ и хиломикронемии, которая вызывает предрасположенность к ОП [49].

Хотя большинство случаев ГТГП во время беременности происходят у женщин с изначально существующей дислипидемией, беременность может быть фактором риска ГТГП у здоровых женщин. Сообщалось о случаях ГТГП во время беременности без наличия в анамнезе нарушений липидного обмена, употребления алкоголя или наркотиков [4, 30].

ГТГП часто трудно диагностировать у беременных из-за изменений биохимических и гематологических показателей, которые возникают во время беременности, могут влиять на интерпретацию диагностических

тестов [18, 47]. Тем не менее, ГТГП во время беременности является тяжелым заболеванием, которое может привести к осложнениям, смерти матери и плода [30, 32, 47]. Ранняя диагностика, за которой должен следовать быстрый контроль течения панкреатита и уровня триглицеридов в сыворотке крови, может улучшить исходы для матери и плода [30, 47].

Неконтролируемый сахарный диабет

ГТГП распространен у пациентов с неадекватно контролируемым сахарным диабетом 1-го или 2-го типа [49]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа снижение синтеза инсулина приводит к заметному снижению активности ЛПЛ, что приводит к ГТГ. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа повышают выработку триглицеридов и уменьшают клиренс триглицеридов [49].

Потребление алкоголя

Потребление алкоголя само по себе не увеличивает уровень триглицеридов в плазме крови до уровня, который может вызвать ОП [49]. Тем не менее, в сочетании с высоким содержанием липидов в крови у пациентов с фоновой дислипидемией, употребление алкоголя может усугубить ГТГ и вызвать ОП [40, 49]. Исследования показали, что умеренное и выраженное потребление алкоголя может привести к повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови, в основном из-за увеличения секреции ЛПОНП [39, 43]. Алкоголь конкурирует за окисление с СЖК, что приводит к увеличению доступности СЖК для синтеза триглицеридов и увеличению секреции ЛПОНП в печени, что может привести к ГТГ и хиломикронемии [49]. Однако учитывая, что злоупотребление алкоголем обычно связано с ОП [14], диагноз ГТГП может быть упущен у некоторых пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Другие группы риска

Как обсуждалось выше, некоторые генетические полиморфизмы, кроме ДЛПЛ, связаны с ГТГП, хотя очень мало известно о роли этих генетических факторов и о том, как они могут повысить предрасположенность к ГТГП [10].

Сообщалось о нескольких случаях ГТГП медикаментозной этиологии. ГТГП может развиваться у пациентов, получающих терапию эстрогенами, что показано в двух исследованиях типа случай — контроль и в одном наблюдательном исследовании [1, 8, 28]. Другие исследования типа случай — контроль показали возможность развития ГТГП у пациентов на терапии оланзапином (триглицериды 416,2 мг/дл), блокаторами β -адренорецепторов (триглицериды 1009 мг/дл), ингибиторами протеазы (триглицериды 1778,4 мг/дл), тамоксифеном (триглицериды 920 мг/дл) и изотретиноином (триглицериды 1501,3 мг/дл) [2, 11, 19, 21, 46]. Вероятным механизмом развития ГТГП, о котором сообщалось в этих исследованиях, являлось прямое повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови. Однако следует отметить, что поскольку эти отчеты основаны на исследованиях типа случай — контроль, уровень доказательности причинности между лекарственными средствами и ГТГП является низким.

Клиническая характеристика

Диагностика

Клинические проявления ГТГП сходны с ОП другой этиологии [20, 45, 48] и включают эпигастральную боль, повышенный уровень ферментов ПЖ и типичные проявления ОП при визуализации [42]. Диагноз ГТГП должен основываться на наличии факторов риска (например, неадекватно контролируемого сахарного диабета, беременности или злоупотребления алкоголем), результатах физического обследования (например, ксантомы или симптомы метаболического синдрома) и результатах биохимических анализов [42]. Следует тщательно проанализировать анамнез заболевания и жизни (сахарный диабет, употребление алкоголя и лекарственных препаратов), а также семейную историю дислипидемии [49].

ГТГ как этиологию ОП идентифицировать трудно, поскольку умеренное повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови обычно наблюдается на ранних стадиях ОП независимо от причины [24, 42]. У пациентов с ОП наличие хилёза сыворотки крови заставляет подозревать ГТГП [42, 49]. Поскольку уровень триглицеридов быстро снижается в течение первых 48 часов, уровень триглицеридов в сыворотке крови следует определять как можно раньше после первых проявлений ОП, чтобы своевременно диагностировать ГТГП [20, 42, 45]. Хотя уровень амилазы и/или липазы в сыворотке крови повышен у пациентов с ОП, уровни ферментов ПЖ в сыворотке крови могут быть ложно снижены у пациентов с ГТГ, скорее всего из-за нарушения хода биохимического исследования при высоком уровне триглицеридов, что также может отдалить установление правильного диагноза [42, 49]. Пациентов с подозрением на ГТГП нужно направить к специалисту по метаболизму

липидов, чтобы как можно скорее установить и скорректировать потенциальные причины ГТГ [20].

Прогноз

Средняя смертность от ОП составляет приблизительно 2%, но может достигать 20–30% у пациентов со стойкой органной недостаточностью [22, 24]. Ранняя диагностика и адекватное медицинское вмешательство обычно приводит к улучшению результатов [48]. Выявление более легких случаев ОП с помощью современных диагностических тестов также привело к постепенному уменьшению частоты случаев смерти от ОП; однако уровень смертности в общей популяции остается неизменным [48]. Хотя ГТГП часто ассоциируется с большей степенью тяжести и более высокой частотой осложнений, чем ОП другой этиологии, нет никакой корреляции между тяжестью ГТГ и смертностью [3, 44]. Кроме того, существует отрицательная корреляция между рецидивирующим ОП и смертностью [48]. Хотя причины этого остаются неясными, предполагают, что изначально интактная ПЖ может быть более восприимчива к серьезным травмам, чем ПЖ после предшествующих эпизодов ОП [48]. После выздоровления уровень триглицеридов в сыворотке крови, по-видимому, коррелирует с риском рецидива. Действительно, снижение уровня триглицеридов в процессе наблюдения показывает значительную клиническую выгоду в снижении частоты рецидивов панкреатита у пациентов с тяжелой ГТГ [13]. Риск рецидива панкреатита увеличивался на 4% на каждые 100 мг/дл повышения концентрации триглицеридов в сыворотке крови [13, 36].

Лечение и наблюдение

Для лечения ГТГП было предложено несколько стратегий лечения (табл. 1). Первоначальное лечение ГТГП аналогично первичной терапии ОП, вызванного другими причинами, и включает в себя

Таблица 1

Варианты лечения острого ГТГП

Вариант лечения	Активность и механизм(ы)	Длительность лечения	Выбор пациентов	Эффективность
Ограничения в питании	Снижение потребления ТГ	Начальное и затем длительное	Все пациенты	+/-
Плазмаферез	Снижение уровня циркулирующих хиломикрон	Краткосрочное	Пациенты с тяжелой ГТГ	+
Инсулин	Регулирование синтеза ЛПЛ жировыми и мышечными клетками	Краткосрочное	Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа	+/-
НФГ	Высвобождение эндотелиальной ЛПЛ с последующим транзитным снижением уровня ТГ в сыворотке крови	Краткосрочное	Все пациенты	+/-
Фибраты	Повышение активности ЛПЛ и снижение синтеза ТГ	Начальное и затем длительное	Все пациенты за исключением пациентов с ДЛПЛ	+/-
Десенсибилизирующие ингибиторы Апо В и Апо С3	Снижение уровня Апо и мРНК	Длительное	Пациенты с тяжелой ГТГ	+

мРНК — мессенджер РНК; ТГ — триглицериды; НФГ — нефракционированный гепарин

покой, голодание, внутривенную гидратацию и анальгетики [42, 45, 49]. Поскольку уровень триглицеридов в большинстве случаев нормализуется в течение 24–48 часов, оценка уровня триглицеридов в сыворотке крови при подозрении на ГТГП должна проводиться как можно раньше после начала ОП [42, 45, 49].

У пациентов с тяжелым ГТГП плазмаферез может быстро снижать уровень хиломикрон и триглицеридов в сыворотке крови. Тем не менее процедура имеет ограниченную доступность, является очень дорогостоящей и имеются только ограниченные доказательства того, что она снижает заболеваемость или смертность, связанные с ГТГП [15, 20, 42].

Инсулин, как известно, активирует ЛПЛ, что вызывает повышенную деградацию хиломикрон, и поэтому может быть использован для снижения уровня триглицеридов в сыворотке крови [20]. Он может одновременно контролировать гипергликемию у пациентов с неадекватно контролируемым сахарным диабетом, хотя использование инсулина не ограничивается этими пациентами [20, 42]. Нефракционированный гепарин также стимулирует высвобождение ЛПЛ из эндотелиальных клеток, но поскольку увеличение активности ЛПЛ является кратковременным и обычно сопровождается быстрым истощением депо ЛПЛ в плазме крови, использование гепарина остается спорным [20, 42, 45].

Фибраты (например, гемфиброзил), используемые для лечения первичной ГТГ, могут снижать уровень триглицеридов в сыворотке крови путем увеличения активности ЛПЛ и снижения синтеза триглицеридов в печени [49]. Однако эти препараты могут вызвать неблагоприятные эффекты, включая миалгию, повышенную активность ферментов печени и ОП [49]. Кроме того, фибраты не эффективны в лечении хиломикронемии у пациентов с ДЛПЛ [25, 27]. В связи с тем, что мутации гена ЛПЛ связаны с резистентностью к инсулину [31], инсулинотерапия также неприемлема у таких пациентов.

Строгое диетическое ограничение потребления жиров может сыграть важную роль в лечении ГТГП [49]. Однако у пациентов с ДЛПЛ соблюдение диетических рекомендаций не может снизить риск ОП [25].

Новые методы лечения ГТГ включают антисенсбилизирующие олигонуклеотиды против мессенджеров РНК (мРНК) для Апо В (мипомерсен, «Genzyme», США) и С3 (воланесорсен, IS1 304801, «Accea Therapeutics», Кембридж, Массачусетс, США), низкомолекулярные ингибиторы микросомального белка передачи триглицеридов (ломитапид, «Aegerar Pharmaceuticals», Кембридж, Массачусетс, США) и диацилглицеролацилтрансферазу 1 (прадигастат, «Novartis», Швейцария), моноклональные антитела против ангиопоэтинподобного

белка 3 (REGN1500, «Regeneron Pharmaceuticals», Территаун, Нью Йорк, США), агонисты рецепторов, активирующие пролифератор пероксисом, и генную терапию ДЛПЛ (алипоген типарвовек, «uniQure NV», Амстердам, Нидерланды) [29]. Метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов с дислипидемией показал, что лечение мипомерсеном значительно снижает уровень триглицеридов в сыворотке крови по сравнению с плацебо ($p < 0,00001$) [37]. В другом исследовании у трех пациентов с семейной хиломикронемией сообщалось, что лечение воланесорсеном сопровождалось снижением уровня триглицеридов на 56–86% [26]. По результатам открытого исследования в одной группе (фаза 3) у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией сообщается о снижении на 31% уровня триглицеридов после лечения в течение 78 недель ломитапидом [16]. Аналогичным образом, открытое клиническое исследование пациентов с ДЛПЛ показало снижение уровня триглицеридов на 41% и 70% у пациентов, получавших прадигастат 20 мг и прадигастат 40 мг, соответственно [35]. Кроме того, в открытом исследовании, оценивающим безопасность и эффективность препарата алипоген типарвовек, сообщалось о статистически значимом снижении уровня триглицеридов у пациентов с ДЛПЛ в течение 3–12 недель ($p = 0,0009$) и >40% снижения уровня триглицеридов через 3–12 недель после лечения [27].

В дополнение к лекарственным препаратам профилактика рецидивирующего ОП может быть достигнута за счет отказа от алкоголя, снижения массы тела, отмены лекарственных средств (в случае индуцированного лекарственными средствами ГТГП), адекватного контроля сахарного диабета, ограничения приема жиров и введения добавок типа рыбьего жира [49].

Выводы

Факторы, которые приводят к ГТГП, включают ДЛПЛ, неадекватно контролируемый сахарный диабет, избыточное потребление алкоголя и беременность у пациентов с фоновой дислипидемией. Хотя симптомы ГТГП аналогичны симптомам ОП другой этиологии, клинические исходы более серьезны. Поэтому точный диагноз необходим для того, чтобы пациенты получали правильное лечение.

Дальнейшее изучение этиологии, патофизиологии и клинических характеристик ГТГП необходимо для разработки новых терапевтических средств для лечения ГТГП. Именно разработка новых препаратов, снижающих уровень триглицеридов, является фокусом исследований. Несколько препаратов доступны на рынке или находятся в поздних фазах клинических испытаний, включая десенсбилизирующие олигонуклеотиды против мРНК для апополипротеинов у пациентов с тяжелой ГТГ.

Перевод канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

1. Abraham M., Mitchell J., Simsovs D., et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis caused by the oral contraceptive agent Estrostep. *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 30. P. 303–307.
2. Alagozlu H., Cindoruk M., Unal S. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis. *Clin. Drug Investig.* 2006. Vol. 26. P. 297–302.
3. Anderson F., Thomson S. R., Clarke D. L., et al. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol.* 2009. Vol. 9. P. 252–257.
4. Athyros V. G., Gioulema O. I., Nikolaidis N. L., et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 34. P. 472–475.
5. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis — 2012. Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 102–111.
6. Brahm A., Hegele R. A. Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2013. Vol. 5. P. 981–1001.
7. Burnett J. R., Hooper A. J., Hegele R. A. Familial lipoprotein lipase deficiency. *Gene Reviews.* Seattle, WA: University of Washington, 1999 (updated 2017 June 22). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301485> (last accessed: 17.10.2018)
8. Castro M. R., Nguyen T. T., O'Brien T. Clomiphene-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Mayo Clin. Proc.* 1999. Vol. 74. P. 1125–1128.
9. Cavallini G., Frulloni L., Bassi C., et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (Proln-fAISP): Results on 1005 patients. *Dig. Liver Dis.* 2004. Vol. 36. P. 205–211.
10. Chang Y. T., Chang M. C., Su T. C., et al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. P. 131–138.
11. Chapman S. J., Woolley I. J., Visvanathan K., et al. Acute pancreatitis caused by tipranavir/ritonavir-induced hypertriglyceridaemia. *AIDS.* 2007. Vol. 21. P. 532–533.
12. Charlesworth A., Steger A., Crook M. A. Acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridaemia: a retrospective cohort study. *Int. J. Surg.* 2015. Vol. 23 (Pt A). P. 23–27.
13. Christian J. B., Arondekar B., Buysman E. K., et al. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am. J. Med.* 2014. Vol. 127. P. 36–44 (e31).
14. Clemens D. L., Schneider K. J., Arkefeld C. K., et al. Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016. Vol. 7. P. 48–58.
15. Costantini N., Mameli A., Marongiu F. Plasmapheresis for preventing complication of hypertriglyceridemia: a case report and review of literature. *Am. J. Ther.* 2016. Vol. 23. P. e288–e291.
16. Cuchel M., Meagher E. A., du Toit Theron H., et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013. Vol. 381. P. 40–46.
17. Dominguez-Munoz J. E., Junemann F., Malfertheiner P. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Cause or epiphenomenon? *Int. J. Pancreatol.* 1995. Vol. 18. P. 101–106.
18. Ducarme G., Maire F., Chatel P., et al. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J. Perinatol.* 2014. Vol. 34. P. 87–94.
19. Durrington P. N., Cairns S. A. Acute-pancreatitis: a complication of beta-blockade. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* 1982. Vol. 284. P. 1016.
20. Ewald N., Hardt P. D., Kloer H. U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. Presentation and management. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009. Vol. 20. P. 497–504.
21. Flynn W. J., Freeman P. G., Wickboldt L. G. Pancreatitis associated with isotretinoin-induced hypertriglyceridemia. *Ann. Intern. Med.* 1987. Vol. 107. P. 63.
22. Forsmark C. E., Vege S. S., Wilcox C. M. Acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1972–1981.
23. Fredrickson D. S., Lees R. S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965. Vol. 31. P. 321–327.
24. Gan S. I., Edwards A.L., Symonds C. J., et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case-based review. *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 7197–7202.
25. Gaudet D., de Wal J., Tremblay K., et al. Review of the clinical development of alipogene tiparovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl.* 2010. Vol. 11. P. 55–60.
26. Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 2200–2206.
27. Gaudet D., Methot J., Dery S., et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: An open label trial. *Gene Ther.* 2013. Vol. 20. P. 361–369.
28. Goldenberg N. M., Wang P., Glueck C. J. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin. Chim. Acta.* 2003. Vol. 332. P. 11–19.
29. Gryn S. E., Hegele R. A. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015. Vol. 26. P. 484–491.
30. Gupta N., Ahmed S., Shaffer L., et al. Severe hypertriglyceridemia induced pancreatitis in pregnancy. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 2014. P. 485–493.
31. Holz B., Iglseider B., Sandhofer A., et al. Insulin sensitivity is impaired in heterozygous carriers of lipoprotein lipase deficiency. *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. P. 378–384.
32. Jin J., Yu Y. H., Zhong M., et al. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015. Vol. 28. P. 267–271.
33. Lindkvist B., Appelros S., Regner S., et al. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol.* 2012. Vol. 12. P. 317–324.

34. Lloret Linares C., Pelletier A. L., Czernichow S., et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas*. 2008. Vol. 37. P. 13–22.
35. Meyers C. D., Tremblay K., Amer A., et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015. Vol. 14. P. 8.
36. Murphy M. J., Sheng X., MacDonald T. M., et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern. Med*. 2013. Vol. 173. P. 162–164.
37. Panta R., Dahal K., Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Lipidol*. 2015. Vol. 9. P. 217–225.
38. Papachristou G. I., Machicado J. D., Stevens T., et al. Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience (APPRENTICE). An international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann. Gastroenterol*. 2017. Vol. 30. P. 106–113.
39. Pownall H. J. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J. Lipid Res*. 1994. Vol. 35. P. 2105–2113.
40. Pownall H. J., Ballantyne C. M., Kimball K. T., et al. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch. Intern. Med*. 1999. Vol. 159. P. 981–987.
41. Sandhu S., Al-Sarraf A., Taraboanta C., et al. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2011. Vol. 10. P. 157.
42. Scherer J., Singh V. P., Pitchumoni C. S., et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J. Clin. Gastroenterol*. 2014. Vol. 48. P. 195–203.
43. Taskinen M. R., Valimaki M., Nikkila E. A., et al. Sequence of alcohol-induced initial changes in plasma lipoproteins (VLDL and HDL) and lipolytic enzymes in humans. *Metabolism*. 1985. Vol. 34. P. 112–119.
44. Tsuang W., Navaneethan U., Ruiz L., et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am. J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 104. P. 984–991.
45. Valdivielso P., Ramirez-Bueno A., Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med*. 2014. Vol. 25. P. 689–694.
46. Waage C., Carlsson H., Nielsen E. W. Olanzapine-induced pancreatitis: a case report. *JOP*. 2004. Vol. 5. P. 388–391.
47. Xu Q., Wang S., Zhang Z. A 23-year, single-center, retrospective analysis of 36 cases of acute pancreatitis in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2015. Vol. 130. P. 123–126.
48. Yadav D., Lowenfels A. B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006. Vol. 33. P. 323–330.
49. Yadav D., Pitchumoni C. S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2003. Vol. 36. P. 54–62.
50. Zheng Y., Zhou Z., Li H., et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas*. 2015. Vol. 44. P. 409–414.

УДК 616.37-002-003.826]-036.2-092-08

doi: 10.33149/vkr.2019.01.02

RU Гипертриглицеридемический панкреатит: эпидемиология, патофизиология и лечение

N. de Pretis, A. Amodio, L. Frulloni

Веронский университет, Верона, Италия

Статья опубликована в журнале *United European Gastroenterology Journal*. 2018. Vol. 6, No 5. P. 649–655.

Ключевые слова: острый панкреатит, дислипидемия, гипертриглицеридемический панкреатит, дефицит липопротеиновой липазы, лечение

Гипертриглицеридемический панкреатит (ГТГП), как правило, возникает у пациентов с фоновой дислипидемией (например, дислипидемией I, IV или V типа) в сочетании с вторичной гипертриглицеридемией, например при неадекватно контролируемом сахарном диабете, избыточном потреблении алкоголя или применении некоторых лекарственных препаратов. Хотя симптомы ГТГП аналогичны симптомам острого панкреатита другой этиологии, ГТГП часто ассоциируется с большей тяжестью и частотой осложнений. Поэтому диагностика ГТГП важна для получения пациентами соответствующего лечения. В настоящее время доступны или находятся в разработке новые методы лечения, направленные на снижение частоты ГТГП. Понимание этиологии, патофизиологии и клинических особенностей ГТГП обеспечит развитие его лечения.

УДК 616.37-002-003.826]-036.2-092-08
doi: 10.33149/vkr.2019.01.02

UA **Гіпертригліцеридемічний панкреатит:
епідеміологія, патофізіологія
і лікування**

N. de Pretis, A. Amodio, L. Frulloni
Веронський університет, Верона, Італія

Стаття опублікована в журналі *United European Gastroenterology Journal*. 2018. Vol. 6, No 5. P. 649–655.

Ключові слова: гострий панкреатит, дисліпідемія, гіпертригліцеридемічний панкреатит, дефіцит ліпопротеїнової ліпази, лікування

Гіпертригліцеридемічний панкреатит (ГТГП) зазвичай виникає у пацієнтів із фоновою дисліпідемією (наприклад, дисліпідемією I, IV або V типу) у поєднанні із вторинною гіпертригліцеридемією, наприклад при неадекватно контрольованому цукровому діабеті, надмірному споживанні алкоголю або застосуванні деяких лікарських препаратів. Хоча симптоми ГТГП аналогічні симптомам гострого панкреатиту іншої етіології, ГТГП часто асоціюється з більшою тяжкістю і частотою ускладнень. Тому діагностика ГТГП важлива для отримання пацієнтами відповідного лікування. Зараз доступні або знаходяться у розробці нові методи лікування, спрямовані на зниження частоти ГТГП. Розуміння етіології, патофізіології та клінічних особливостей ГТГП забезпечить розвиток його лікування.

EN **Hypertriglyceridemic pancreatitis:
epidemiology, pathophysiology
and clinical management**

N. de Pretis, A. Amodio, L. Frulloni
University of Verona, Verona, Italy

United European Gastroenterology Journal. 2018. Vol. 6, No 5. P. 649–655.

Key words: acute pancreatitis, dyslipidemia, hypertriglyceridemic pancreatitis, lipoprotein lipase deficiency, clinical management

Hypertriglyceridemic pancreatitis (HTGP) typically occurs in patients with an underlying dyslipidemia (such as type I, IV or V dyslipidemia) and in the presence of a secondary condition, such as inadequately controlled diabetes, excess alcohol consumption or medication use. Although the symptoms of HTGP are similar to those of acute pancreatitis from other etiologies, HTGP is often associated with greater clinical severity and rate of complications. Therefore, accurate diagnosis of HTGP is essential so that patients receive the appropriate treatment. Novel therapies that aim to reduce the incidence of pancreatitis in this patient population are now available or in development. Understanding the etiology, pathophysiology and clinical characteristics of HTGP will enable future development of therapeutic agents to treat HTGP.