Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 1(85), p. 3–9.

Hipertrigliceridedeminis pankreatitas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Sandra Strainienė[1]
Gabrielė Bučytė[2]
Ieva Stundienė[1]
Tomas Strainys[3]
Ilona Savlan[1]
Jonas Valantinas[1]

[1] *Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika*
Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery
El. paštas: sandra.strainiene@santa.lt

[2] *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Vilnius University, Faculty of Medicine

[3] *Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinikos Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centras*
Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Anesthesiology and Reanimatology

Santrauka

Įvadas. Ūminis pankreatitas išsivysto dėl fermentinės kilmės kasos ir peripankreatinių audinių uždegimo, kurį dažniausiai sukelia alkoholio vartojimas, tulžies pūslės ir latakų akmenligė bei hipertrigliceridemija. Hipertrigliceridemija yra trečia pagal dažnį ūminio pankreatito priežastis, sudaranti nuo 1 iki 14 % visų ūminio pankreatito atvejų. Hipertrigliceridedeminio pankreatito rizika ypač padidėja, kai trigliceridų koncentracija kraujyje viršija 11,3 mmol/l. Tikslus ligos patogenetinis mechanizmas nėra aiškus, tačiau manoma, kad padidėjęs laisvųjų riebalų rūgščių ir chilomikronų kiekis lemia padidėjusį plazmos klampumą, kuris gali paskatinti kasos audinio išemiją bei uždegimą. Pagrindiniai hipertrigliceridedeminio pankreatito klinikiniai simptomai (skausmas, pykinimas, vėmimas) dažniausiai niekuo nesiskiria nuo bet kokios kitos kilmės pankreatito, tačiau siekiant išvengti tolesnio organų pažeidimo būtina nustatyti pankreatito priežastį ir skirti tinkamą gydymą.

Klinikinis atvejis. Šiame straipsnyje aprašomas 44 metų vyro, kuris kreipėsi į ligoninę dėl 9 dienas trunkančio intensyvėjančio pilvo skausmo ir pykinimo, klinikinis atvejis. Atlikus laboratorinius tyrimus buvo nustatyti padidėję uždegimo rodikliai, šiek tiek padidėjęs lipazės aktyvumas ir labai sunki hipertrigliceridemija. Radiologiniai tyrimai parodė ūminio pankreatito požymius. Pacientui diagnozuotas ūminis hipertrigliceridedeminis pankreatitas ir taikytas specifinis gydymas plazmaferezėmis. Gydymo metu trigliceridų koncentracija kraujyje smarkiai sumažėjo ir paciento būklė labai pagerėjo.

Išvados. Hipertrigliceridemija yra viena iš ūminio pankreatito priežasčių. Siekiant išvengti tolesnio kasos ir kitų organų pažeidimo, svarbu laiku pradėti ne tik standartinį (infuzinė terapija, skausmo malšinimas, dieta), bet ir specifinį hipertrigliceridemijos (plazmaferezė, intraveninis insulinas, fibratai) gydymą.

Reikšminiai žodžiai: hipertrigliceridemija, dislipidemija, pankreatitas, plazmaferezė, insulinas.

ĮVADAS

Pankreatitas – tai ūminis arba lėtinis fermentinės kilmės kasos ir peripankreatinių audinių uždegimas, pasireiškiantis juosiančio pobūdžio pilvo skausmu ir padidėjusiu kasos fermentų aktyvumu [1]. Pankreatito etiologija yra labai įvairi ir kompleksinė. Įvairūs genetinių, epigenetinių, metabolinių ir aplinkos veiksnių deriniai gali inicijuoti uždegimo procesą bei jo padarinius keliose sistemose, kurios įprastai reguliuoja ir palaiko kasos funkciją [2]. Apie du trečdalius ūminio pankreatito (ŪP) atvejų sukelia gausus ilgalaikis alkoholio vartojimas ir tulžies pūslės bei latakų akmenligė. Trečia pagal dažnį ŪP priežastis yra hipertrigliceridemija [3].

Hipertrigiliceridemija – tai kraujo serumo trigliceridų (TG) koncentraci-

jos padidėjimas virš 1,8 mmol/l, kuris gali būti lengvas (1,8–2,2 mmol/l), vidutinio (2,3–11,2 mmol/l), didelio (11,3–22,5 mmol/l) ir labai didelio (>22,6 mmol/l) laipsnio [4, 5]. Hipertriglicerideminis pankreatitas sudaro 1–14 % ŪP atvejų [4, 6, 7]. ŪP dažniausiai išsivysto, kai TG koncentracija viršija 11,3 mmol/l [3]. Hipertriglicerideminio pankreatito sunkumo laipsnis priklauso nuo TG koncentracijos padidėjimo laipsnio [3]. ŪP išsivystymo rizika didėja 4 %, kai TG koncentracija organizme padidėja per 1,12 mmol/l [8]. Atliktų tyrimų duomenimis, ŪP išsivysto 20 % pacientų, kuriems yra didelio laipsnio hipertrigliceridemija (TG >11,3 mmol/l) [9]. Hipertriglicerideminis pankreatitas dažniau pasireiškia jaunesnio amžiaus (iki 50 metų) vyrams nei moterims [10].

Priežastys, lemiančios didelio laipsnio hipertrigliceridemijos išsivystymą, gali būti pirminės (genetinės) – lipoproteinlipazės, apoproteino C-II trūkumas, chilomikronų, labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) padidėjimas nevalgius, ir antrinės – nutukimas, negydomas cukrinis diabetas (CD), alkoholizmas, nėštumas, vaistai [4, 11].

Hipertrigliceridemijos sukeltas pankreatitas yra gyvybei pavojinga uždegiminė organizmo būklė, kuriai būdinga didelė komplikacijų rizika, todėl svarbu kuo skubiau nustatyti diagnozę ir skirti tinkamą gydymą. Pagrindiniai specifiniai gydymo metodai yra intraveninis insulinas, terapinis plazmos pakeitimas (plazmaferezė), intraveninis heparinas ir fibratai [3, 4, 6, 8]. Be to, taikomas standartinis pankreatito gydymas: adekvati infuzinė terapija, skausmą malšinantys vaistai, ribojamas suvartojamo maisto kiekis siekiant sumažinti kasos darbą [1, 6].

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Šiame straipsnyje apžvelgsime hipertrigliceridemijos pankreatito priežastis, patogenezę, diagnostiką ir gydymo metodus pasitelkdami hipertrigliceridemijos pankreatito jauname amžiuje klinikinį atvejį. Mokslinės literatūros paieška atlikta *PubMed, Medscape, UpToDate* medicininėse duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje *Google Scholar*.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Pacientas, 44 metų vyras, kreipėsi į Vilniaus universiteto Santaros klinikas dėl 9 dienas nepraeinančio intensyvėjančio pilvo skausmo. Ligos pradžioje skausmas buvo difuzinis, raižantis visame pilvo plote. Šiam skausmui malšinti pacientas vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), kasos fermentų preparatus, spazmolitikus. Vėliau skausmas lokalizavosi epigastriumo srityje, pasireiškė pykinimas be vėmimo. Po kelių dienų skausmas tapo migruojantis (plito į nugarą), intensyvesnis ir nuolatinis (pagal vaizdinę analogijų skalę (VAS) 6–7 balai). Pasireiškė šaltkrėčio epizodai be karščiavimo. Keletą dienų prieš susirgdamas pacientas valgė daug riebaus maisto, alkoholio vartojimą neigė.

Apie metus laiko pacientą vargino dažnas tuštinimasis (5–8 kartai per dieną) skystesnės konsistencijos išmatomis. Paskutines dvi dienas jis pastebėjo kraujo priemaišų. Prieš 15 metų pacientui diagnozuota skrandžio opaligė, dėl kurios vėliau nebesityrė. Pacientas taip pat sirgo pirmine arterine hipertenzija, antihipertenzinius vaistus vartoja nereguliariai, pakilus kraujospūdžiui. Rūkė apie 18 metų po 2 pakelius cigarečių per dieną.

Apžiūros duomenimis, pacientas hipersteninio sudėjimo, jo kūno masės indeksas (KMI) 34 kg/m^2 (I laipsnio nutukimas). Palpuojant pilvas minkštas, neįtemptas, kiek išsipūtęs, nedaug jautrus epigastriume.

Atlikti laboratoriniai tyrimai parodė neutrofilinę leukocitozę, padidėjusią C reaktyviojo baltymo (CRB), cholesterolio, TG koncentraciją (1 lentelė), sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą (hipokalemiją, hipokalcemiją). Ryškių ūminio kasos uždegimo laboratorinių požymių nepastebėta (lipazės aktyvumas padidėjęs nedaug).

Atlikus pilvo ultragarsinį tyrimą nustatyta hepatosteatozė ir lėtinio pankreatito paūmėjimo požymiai: kasos galva padididėjusi (apie 4,3 cm), audinys netolygus (1 pav.). Pilvo kompiuterinėje tomogramoje (KT) buvo matomi vidutinio sunkumo ŪP požymiai – kasos edema, parenchima be akivaizdžių nekrozės požymių, ryški peripankreatinių audinių infiltracija, iš dalies ribota skysčio sankaupa gastrokoliškai, dvylikapirštės žarnos uždegiminiai pakitimai, nedaug skysčio pleuros ertmėse, modifikuotas kompiuterinės tomografijos aktyvumo indeksas (angl. *modified computed tomography severity index*, mCTSI) 6 balai (2 pav.).

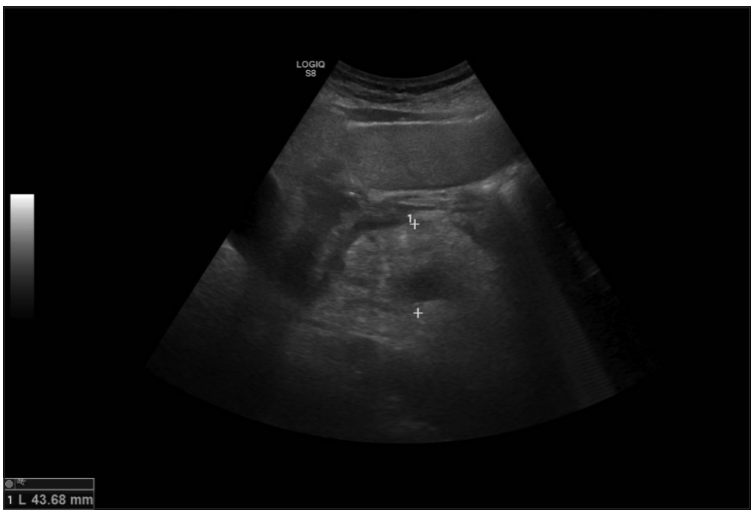
Įtarus galimą skrandžio opos atsinaujinimą (iš anamnezės žinoma opa, skausmai epigastriume, pykinimas, vartoti NVNU), pacientui atlikta ezofagogastroduodenoskopija. Skrandžio ir stemplės gleivinėje didesnių pakitimų nenustatyta. Rasta maža hiatinė išvarža.

Įvertinus paciento nusiskundimus (pykinimas, į nugarą plintantis pilvo skausmas), laboratorininių tyrimų duomenis (labai didelio laipsnio hipertrigliceridemija, padidėję uždegimo

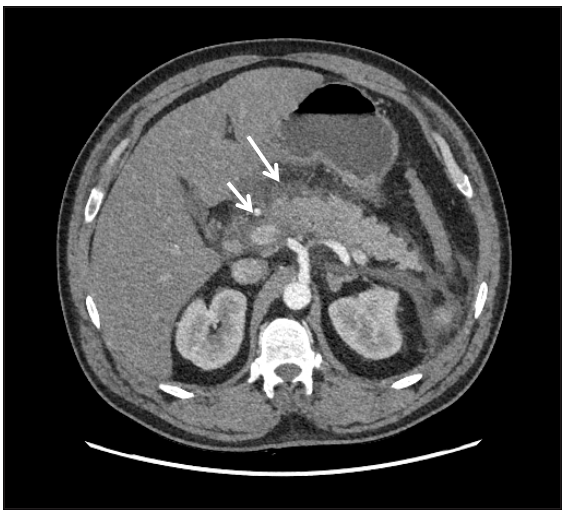
1 lentelė. **Atlikti laboratoriniai tyrimai ir jų dinamika**
Table 1. **Dynamics of the performed laboratory testing**

Rodiklis (vnt.)	Norma	Atvykus	Dinamika	
			Po 1 dienos	Po 6 dienų
Leukocitų skaičius (×10^9/l)	4,0–8,0	11,3	10,4	6,44
Neutrofilų skaičius(×10^9/l)	1,5–4,5	8,34	7,9	4,1
Hemoglobinas (g/l)	140–175	166	147	136
CRB (mg/l)	0–5	55,5	94,3	16
ALT (U/l)	0–40	59	–	64
AST (U/l)	0–40	46	–	35
ŠF (U/l)	40–150	102	–	–
GGT (U/l)	0–36	111	–	–
Lipazė (U/l)	8–78	64	107	40
Natris	134–145	137	139	140
Kalis	3,8–5,3	3,6	3,7	3,9
Kalcis	2,10–2,55	2,0	–	2,2
Cholesterolis (mmol/l)	<5,2	12,49	8,62	5,42
DTL-cholesterolis (mmol/l)	>0,91	–	0,61	0,61
MTL-cholesterolis (mmol/l)	2,6–3,5	–	2,0	1,87
TG (mmol/l)	0–1,8	34,63	12,10	7,39

CRB – C reaktyvusis baltymas, ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, ŠF – šarminė fosfatazė, GGT – gama gliutamiltransferazė, DTL – didelio tankio lipoproteinai, MTL – mažo tankio lipoproteinai, TG – trigliceridai.



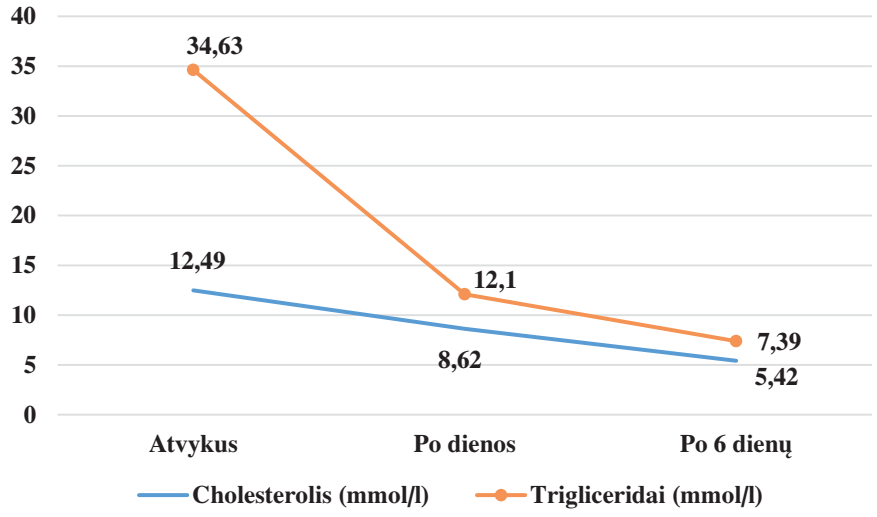
1 pav. **Pilvo ultragarsinis tyrimas**
Pankreatito paūmėjimo vaizdas: netolygus kasos parenchimos audinys, kasos galvos padidėjimas iki 4,3 cm
Fig. 1. **The ultrasound imaging of the abdomen**
Signs of exacerbation of pancreatitis: irregular parenchymal pancreatic tissue, pancreatic head enlargement to 4.3 cm



2 pav. **Pilvo kompiuterinė tomografija**
Ūminio pankreatito vaizdas: padidėjusi kasa ir peripankreatinių audinių infiltracija (rodyklės)
Fig. 2. **Abdominal computed tomography**
Enlarged pancreas and peripancreatic tissue infiltration (arrows)

rodikliai ir lipazės aktyvumas), radiologinių tyrimų vaizdus (pankreatito vaizdas atlikus pilvo ultragarsinį ir kompiuterinės tomografijos tyrimą), diagnozuotas hipertrigliceridеminis pankreatitas. Skirtas standartinis pankreatito gydymas (dieta, infuzinė skysčių terapija, elektrolitų korekcija, analgetikai, protonų siurblio inhibitoriai, kasos fermentų preparatai) bei specifinis hipertrigliceridemijos gydymas plazmaferezėmis.

Atliktos dvi plazmaferezės (be albumino) procedūros, po kurių paciento būklė labai pagerėjo – sumažėjo pilvo skausmai, išnyko pykinimas, pagerėjo laboratoriniai kraujo uždegimo ir lipidogramos rodikliai (3 pav.).



3pav. **Lipidogramos dinamika taikant plazmaferezę**
Fig 3. **Dynamics of lipidogram while applying plasmapheresis**

2 lentelė. **Fredriksono hiperlipoproteinemijų klasifikacija** [12]
Table 2. **Fredrickson Classification of hyperlipoproteinemias** [12]

Tipas	Padidėję serumo lipidų rodikliai	Padidėję lipoproteinų rodikliai
I	Cholesterolis ir TG	Chilomikronai
IIa	Cholesterolis	MTL
IIb	Cholesterolis ir TG	MTL, LMTL
III	Cholesterolis ir TG	VTL
IV	TG	LMTL
V	Cholesterolis ir TG	LMTL, chilomikronai

TG – trigliceridai, LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai, MTL – mažo tankio lipoproteinai, VTL – vidutinio tankio lipoproteinai

Išrašomam iš ligoninės pacientui rekomenduota po 2 savaičių kartoti kasos ir kepenų fermentų aktyvumo rodiklių, uždegimo rodiklių koncentracijos ir lipidogramos tyrimus. Skirta nuolat vartoti kasos fermentų preparatus ir 200 mg fenofibrato bei omega-3 riebalų rūgštis. Rekomenduota keisti gyvenimo būdą – mesti rūkyti, sveikai maitintis. Pacientas taip pat nusiųstas konsultacijos į prevencinės kardiologijos poskyrį, kad būtų patvirtinta šeiminės hipertrigliceridemijos diagnozė ir sudarytas tolesnis dislipidemijos gydymo ir profilaktikos planas.

DISKUSIJA

Hipertrigliceridеminio pankreatito etiologija

Hipertrigliceridеminį pankreatitą gali sukelti tiek pirminiai, tiek antriniai lipoproteinų metabolizmo sutrikimai. Pagal Fredriksono klasifikaciją išskiriami penki hiperlipidemijos tipai (2 lentelė) [12]. Didesnę riziką sirgti hipertrigliceridеminiu pankreatitu turi pacientai, sergantys I (padidėjusi chilomikronų koncentracija), IV (padidėjusi LMTL koncentracija) ir V tipo (padidėjusios chilomikronų ir LMTL koncentracijos) pirmine (paveldimąja) hipertrigliceridemija [8, 13]. I tipo dislipidemija (šeiminė chilomikronemija) dažniausiai pasireiškia kūdikystėje ir išsivysto dėl recesyviuoju būdu pavel-

dimos lipoproteinlipazės stokos. Lipoproteinlipazė yra pagrindinis didelį TG kiekį turinčių lipoproteinų (chilomikronų, LMTL) metabolizme dalyvaujantis fermentas, todėl esant jos trūkumui vystosi chilomikronemija ir labai padidėja TG koncentracija, kuri dažniausiai viršija 26 mmol/l. Šiems pacientams būdinga ryški hipertrigliceridemija bei chilomikronemija, jie turi didesnę pankreatito išsivystymo riziką nei tie, kurie serga kitų veiksnių sukelta hipertrigliceridemija [8]. IV tipo dislipidemija (šeiminė sudėtinė hiperlipidemija) – tai dažniausiai suaugusiesiems pasitaikantis kompleksinis genetinis sutrikimas, dėl kurio padidėja LMTL kiekis kraujyje. TG koncentracija dažniausiai neviršija 26 mmol/l, o serumo cholesterolis patenka į normos ribas. V tipo dislipidemija (šeiminė hipertrigliceridemija) – genetiškai nulemtas lipidų apykaitos sutrikimas, kuriam būdingas padidėjęs chilomikronų ir LMTL kiekis kraujyje. TG koncentracija dažniausiai viršija 26 mmol/l, o serumo cholesterolio koncentracija visada yra padidėjusi. Šis sutrikimas panašus į I tipo dislipidemiją, tik dažniausiai pasireiškia suaugusiems asmenims ir smarkiai didina ŪP riziką. IV ir V tipo dislipidemijos yra dažnesnės, nes paveldimos autosominiu dominantiniu būdu ir dažniausiai pasireiškia suaugus. TG koncentracijos padidėjimas kraujyje yra susijęs su įvairiais aplinkos veiksniais – nutukimu, nesaikingu alkoholio vartojimu, netinkama mityba [4, 8, 14].

Antrinę hipertrigliceridemiją gali sukelti: blogai kontroliuojamas CD (pirmo ir antro tipo) ir diabetinė ketoacidozė. Pirmo tipo CD atveju sumažėjus insulino koncentracijai, padidėja riebalinio audinio lipolizė ir sutrinka lipoproteinlipazės aktyvacija, dėl to išsivysto hipertrigliceridemija. Sergant antro tipo CD, padidėja TG gamyba ir sumažėja jų šalinimas iš plazmos [4, 8]. Kitos antrinės hipertrigliceridemijos priežastys yra vaistai (estrogenai, tamoksifenas, -adrenoblokatoriai, antiretrovirusiniai vaistai, tiazidiniai diuretikai), nesaikingas alkoholio vartojimas (TG koncentracijos padidėjimas priklauso nuo suvartojamo alkoholio kiekio), hipotiroidizmas, nutukimas, nėštumas – TG koncentracija išauga trečią nėštumo trečdalį, tačiau dažniausiai neviršija 3,3 mmol/l, todėl manoma, kad nėštumas paskatina slaptą šeiminę (pirminę) hipertrigliceridemiją [3, 15].

Mūsų aprašomas pacientas turėjo keletą ŪP išsivystymo rizikos veiksnių – buvo nutukęs, netinkamai maitinosi, rūkė, turėjo dislipidemiją. Rūkymas yra nepriklausomas ŪP rizikos veiksnys, kuris paskatina kasos ląstelių pažeidimą ir kasos kalcifikaciją didindamas oksidacinį stresą ir uždegimą skatinančių citokinų gamybą [16]. Be to, rūkymas didina ir dislipidemijos progresavimą. Atlikto tyrimo duomenimis, rūkantiems pacientams hipertrigliceridemijos pankreatito pasikartojimo ir recidyvų dažnis buvo gerokai didesnis negu nerūkantiems (50 % ir 77,8 % rūkantiems ir 9,8 % ir 39 % nerūkantiems tiriamiesiems). Metus rūkyti sumažėjo tiek pankreatito pasikartojimo, tiek recidyvų dažnis (atitinkamai 9,1 % ir 36,4 %) [16, 17].

Hipertrigliceridemijos pankreatito patogenezė

Tikslus hipertrigliceridemijos pankreatito mechanizmas nėra aiškus, tačiau manoma, kad tiek hipertrigliceridemija, dėl kurios padidėja laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, tiek padidėjusi chilomikronų koncentracija lemia padidėjusį plazmos klampumą, kuris gali paskatinti kasos audinio išemiją bei uždegimą [8]. ŪP sunkumas esant hipertrigliceridemijai priklauso nuo uždegiminio organizmo atsako ir lipotoksiškumo, kuris pasireiškia dėl TG hidrolizės [18].

Hipertrigliceridemijos pankreatito patogenezė yra grindžiama dviem teorijomis. Pirmoji teorija remiasi tuo, kad TG perteklius chilomikronų pavidalu keliauja į kasą, kur jie yra hidrolizuojami. Tuo metu dėl lipazių poveikio susidaro laisvosios riebalų rūgštys, sukeliančios lipotoksinį poveikį kasai – išemiją, acidozę. Antroji teorija teigia, kad padidėjusi chilomikronų koncentracija lemia plazmos TG koncentracijos padidėjimą ir chilomikronemiją (I tipo dislipidemiją) [4, 8, 19].

Klinika ir diagnostika

Kliniškai hipertrigliceridemijos pankreatitas beveik nesiskiria nuo kitos kilmės pankreatito ir dažniausiai pasireiškia epigastriumo skausmais, pykinimu, vėmimu [4, 8]. Mūsų aprašomu klinikiniu atveju vienas pagrindinių paciento skundų buvo ilgai trunkantis pilvo skausmas su pykinimu. Pilvo skausmą kaip pagrindinį simptomą nurodo dauguma hipertriglicerideminį pankreatitą nagrinėjančių autorių [6, 20, 21]. Literatūros duomenimis, hipertrigliceridemijos pankreatitui taip pat būdingas padidėjęs lipazės (arba amilazės) aktyvumas ir TG (>11,3 mmol/l) koncentracija, tačiau neretai kasos fermentų aktyvumas gali išlikti nepakitęs ar net klaidingai sumažėjęs [6, 8, 20]. Diagnozei patvirtinti atliekami vaizdiniai tyrimai: vidaus organų echoskopija, pilvo ir dubens KT ar magnetinio rezonanso tomografija [1, 4]. Aptariamuoju klinikiniu atveju nustatyta labai sunki hipertrigliceridemija (34,63 mmol/l), tačiau lipazės aktyvumas ligos pradžioje buvo nepakitęs (64 U/l), o ligos laikotarpiu padidėjo nedaug (101 U/l), tačiau vaizdiniai tyrimai (vidaus organų echoskopija ir KT) parodė ŪP požymius.

Hipertrigliceridemija ir kitos organizmo būklės

Hipertrigliceridemija yra susijusi su padidėjusia kardiologinių ligų rizika, nes ji lemia sumažėjusį didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio ir (ar) padidėjusį MTL cholesterolio kiekį. Didžiausią riziką sirgti kardiologinėmis ligomis turi pacientai, sergantys I tipo dislipidemija. Literatūros duomenimis, padidėjęs chilomikronų ir LMTL remnantų kiekis lemia padidėjusią TG koncentraciją, kuri veikia aterogeniškai. Remnantai yra mažesni, tačiau turi daugiau cholesterolio ir lengviau patenka į makrofagus, kurie virsta aterosklerozines plokšteles formuojančiomis ląstelėmis, o chilomikronai nėra verčiami remnantais ir nesukelia aterogeninio poveikio [14]. Siekiant išvengti kardiologinių ligų rizikos, pacientus po hipertrigliceridemijos pankreatito gydymo būtina siųsti tretinio lygio kardiologo konsultacijos dėl paveldimų dislipidemijų ištyrimo ir gydymo korekcijos. Remiantis Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo gairėmis (angl. *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) hipertrigliceridemija ir daugiau nei du turimi rizikos veiksniai (>45 metų vyrai, iš anamnezės žinoma šeiminė hipercholesterolemija, aktyvus rūkymas, hipertenzija, sumažėjusi DTL koncentracija) lemia didesnę koronarinių širdies ligų riziką ir pacientą būtina gydyti [22].

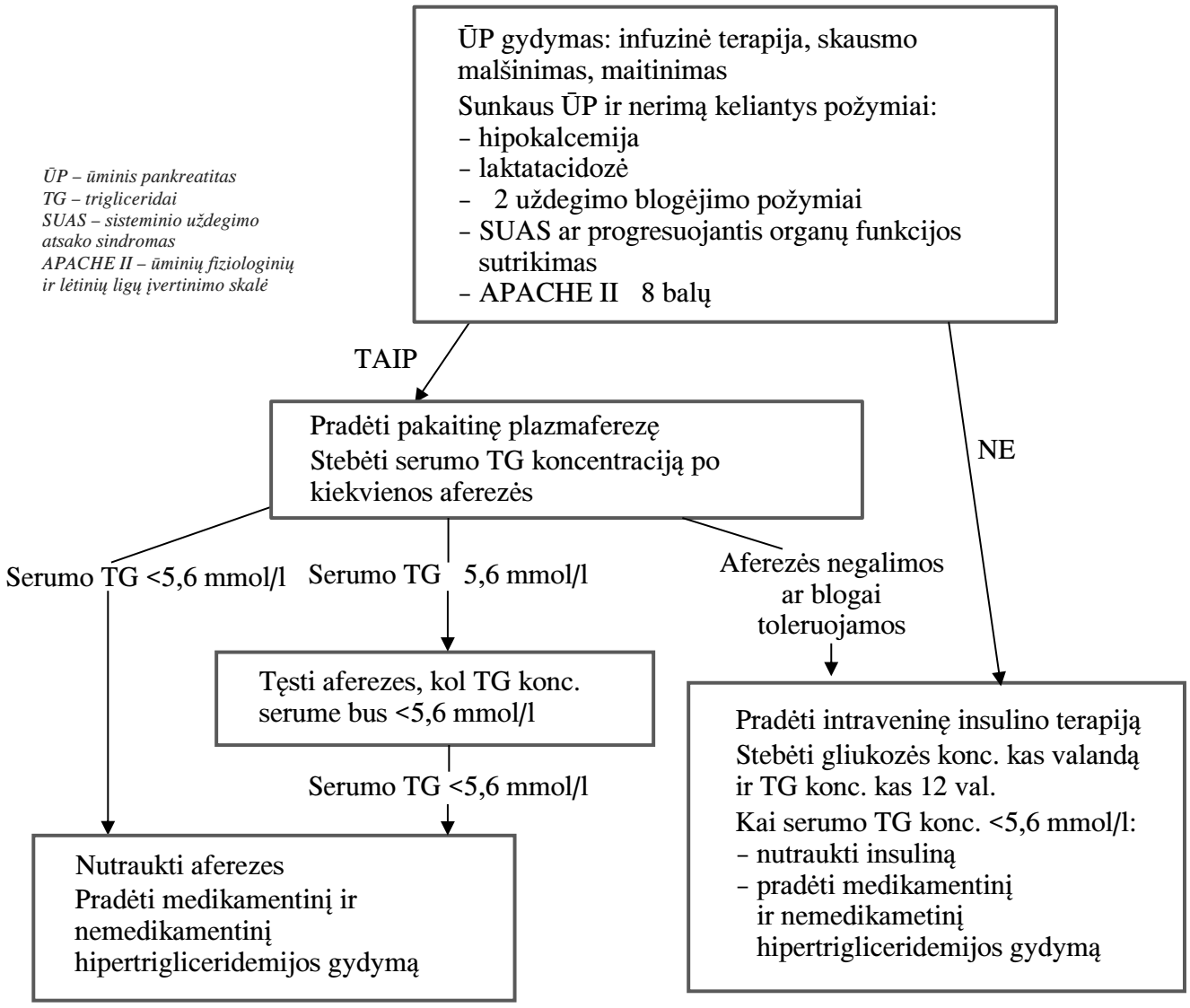
Hipertrigliceridemija gali išsivystyti nėštumo laikotarpiu. Įprastai TG kiekis padidėja iki 2 kartų virš normos trečią nėštumo trečdalį ir skatina vaisiaus augimą bei vystymąsi. Tai daugumai moterų nesukelia jokių padarinių. Tačiau moterims, sergančioms dislipidemija ir turinčioms genetinį polinkį, gali išsivystyti didelio laipsnio hipertrigliceridemija ir komplikuotis ŪP, hiperviskoziškumo sindromu ir preeklampsija [15]. ŪP pasitaiko vienai iš 1 000–10 000 nėščiųjų, o hipertrigliceridemijos pankreatitas – vienai iš 25 000 nėščiųjų. Tyrimo duomenimis, iš visų ŪP susirgusių nėš-

čiųjų 30 % buvo nustatytas hipertrigliceridеminis pankreatitas [23]. Nėštumo antro trečdalio pabaigoje ir trečiąjį nėščiosios organizme padidėja estrogenų ir žmogaus placentos laktogeno koncentracija. Padidėjusi estrogenų koncentracija paskatina lipogenezę ir hepatinių LMTL sintezę bei sumažina kepenų lipazės aktyvumą. Dėl to padidėja DTL ir MTL kiekiai. Padidėjus žmogaus placentos laktogeno koncentracijai sumažėja lipoproteinlipazės aktyvumas, todėl suaktyvėja lipolizė riebaliniame audinyje. Kraujyje padidėjus laisvųjų riebalų rūgščių kiekiui, atsiranda substratų TG sintezei kepenyse. Hipertrigliceridemija nėštumo laikotarpiu gali būti pavojinga tiek nėščiajai, tiek vaisiui, todėl labai svarbu laiku taikyti tinkamą gydymą, kurio pagrindą sudaro mažai riebalų turinti dieta, medikamentinis gydymas (niacinas, fibratai, intraveninis heparinas, insulinas) ir aferezės [24].

Gydymas

Hipertrigliceridеminis pankreatitas yra gyvybei pavojinga būklė, todėl, siekiant išvengti kasos nekrozės ir organo disfunkcijos, labai svarbu laiku skirti tinkamą gydymą ir sumažinti serumo TG koncentraciją [3, 4, 8]. Literatūroje aprašomas tyrimas rodo, kad beveik 50 % mirčių nuo ŪP ištinka ūminiu ligos periodu, t. y. 14 dienų nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo [25]. Manoma, kad tokį mirštamumą lemia sisteminio uždegimo atsako sindromas (SUAS) ir progresuojanti organų disfunkcija [26]. Pradinis ŪP gydymas susideda iš adekvačios skysčių infuzijos, skausmo kontrolės ir mitybos apribojimo [1, 26]. Daugumai pacientų TG kiekis sugrįžta į normos ribas per 48–72 valandas, todėl įtariant hipertrigliceridеminį pankreatitą TG kiekį būtina nustatyti kuo anksčiau.

Pagrindiniai hipertrigliceridemijos mažinimo metodai yra dieta, aferezės, ypač pakaitinė plazmaferezė, insulino terapija, fibratai (3 lentelė) [3, 8, 19]. Tačiau atsitiktinių imčių tyrimais patvirtintų duomenų trūksta. Gydymas parenkamas priklausomai nuo pankreatito sunkumo laipsnio ir nerimą keliančių simptomų: hipokalcemijos, laktatacidozės, stiprėjančio SUAS ir progresuojančios organų disfunkcijos. Siūlomas hipertrigliceridemijos gydymo algoritmas pateikiamas 4 paveiksle. Jeigu pacientui nenustatoma nerimą keliančių simptomų arba dėl kokių nors priežasčių aferezė negalima, gydymui galima skirti insuliną, kuris mažina TG koncentraciją ir yra tęsiamas tol, kol TG sumažėja <5,6 mmol/l (per maždaug 3,5–4 dienas) [3, 4]. R. Khan ir bendraautorių aprašytu klinikiniu atveju gydymui skyrus insuliną TG koncentracija per vieną dieną smarkiai sumažėjo nuo 39,8 mmol/l iki 11 mmol/l [6]. Insulinas aktyvindamas lipoproteinlipazę skatina chilomikronų skaidymą ir efektyviai sumažina TG



ŪP – ūminis pankreatitas
TG – trigliceridai
SUAS – sisteminio uždegimo atsako sindromas
APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė

4 pav. **Siūlomas hipertrigliceridеminio pankreatito gydymo algoritmas** [4]
Fig. 4. **Proposed algorithm for the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis** [4]

3 lentelė. **Ūminio hipertrigliceridemijos pankreatito gydymo metodai** [8]
Table 3. **The treatment options for acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis** [8]

Gydymo metodai	Veikimo mechanizmas	Gydymo trukmė	Pacientų atranka	Efektyvumas
Dieta	Sumažėja TG suvartojimas	Ūminiu periodu ir ilgalaikis	Visi pacientai	+/–
Aferezė	Sumažėja cirkuliuojančių chilomikronų	Ūminiu periodu	Pacientai, kuriems nustatyta sunki hipertrigliceridemija	+
Insulinas	Reguliuojama LPL sintezė riebalinio audinio ir raumenų ląstelėse	Ūminiu periodu	Pacientai, sergantys pirmo tipo CD	+/–
Nefrakcionuotas heparinas	Atpalaiduojama endotelio LPL ir laikinai sumažėja serumo TG	Ūminiu periodu	Visi pacientai	+/–
Fibratai	Padidėja LPL aktyvumas ir sumažėja TG sintezė	Ūminiu periodu ir ilgalaikis	Visi pacientai, išskyrus turinčius LPL trūkumą	+/–
Antisensiniai Apo-B ir Apo-CIII inhibitoriai	Sumažėja Apo iRNR	Ilgalaikis	Pacientai, kuriems nustatyta sunki hipertrigliceridemija	++

Apo-B – apolipoproteinas B, Apo-CIII – apolipoproteinas CIII, iRNR – informacinė ribonukleorūgštis, LPL – lipoproteinlipazė, TG – triglicerida

kiekį [26]. Insuliną galima skirti tiek į veną, tiek į poodį, tačiau intraveninis insulinas dažnai yra efektyvesnis. Paprastai skiriama 0,1–0,3 VV/kg/val. insulino infuzija ir kas valandą matuojama gliukozės koncentracija kraujyje.

Jeigu pacientui nustatoma sunkaus pankreatito požymių ar nerimą keliančių simptomų, būtinas terapinis plazmos pakeitimas (plazmaferezė) – procedūra, kurios metu nepageidaujami kraujo komponentai pašalinami iš kraujo plazmos [3, 4]. Plazmaferezė būtina, kai APACHE II (ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė) 8 balai [3]. Amerikos aferezių draugijos (angl. *The American Society of Apheresis*) rekomendacijose teigiama, kad sprendimas dėl plazmaferezių taikymo turi būti priimtas individualiai [27]. Šios procedūros metu TG koncentracija sparčiai sumažėja per kelias valandas ir dažniausiai jos užtenka vienos. Tyrimų duomenimis, TG koncentracija po pirmos procedūros sumažėja 50–80 %. Taip pat manoma, kad plazmaferezė gali pagerinti hipertrigliceridemijos pankreatito baigtį, nes procedūros metu ne tik sumažėja TG koncentracija, bet ir iš kraujo plazmos pašalinami uždegimą palaikantys žymenys ir citokinai, dėl to slopinamas uždegimo procesas [28]. Geros kokybės atsitiktinių imčių tyrimų, rodančių plazmaferezės poveikį pankreatito baigtims, trūksta, todėl specifinių šios procedūros taikymo rekomendacijų nepateikiama. Manoma, kad plazmaferezę reikia atlikti kuo anksčiau (per 36 valandas), siekiant išvengti uždegimo plitimo ir kasos nekrozės [3].

Nors mūsų aprašyto paciento būklė buvo vidutinio sunkumo ir neatitiko sunkaus ŪP kriterijų, buvo nuspręsta gydymui skirti plazmaferezes dėl labai didelio laipsnio hipertrigliceridemijos ir nedidelės hipokalcemijos. Prireikė dviejų procedūrų, kurias atlikus TG koncentracija smarkiai sumažėjo nuo 34,63 mmol/l iki 7,39 mmol/l. Po pirmos procedūros TG koncentracija sumažėjo 65 %, po antros – 39 %. Panašų gydymo principą aprašė ir K. Kopecky su bendraautoriais, kai jų pacientės TG koncentracija po dviejų plazmaferezės procedūrų sumažėjo 90 % [29].

Kitas galimas specifinės terapijos būdas yra intraveninis heparinas, tačiau dėl tyrimų stokos jo nauda nėra tiksliai žinoma. Manoma, kad heparino poveikis gali būti priešingas ir padidinti tiek lipotoksinį poveikį kasai, tiek chilomikronų koncentraciją [3, 4, 11].

Stabilizavus paciento būklę, skiriamas profilaktinis medikamentinis gydymas, mažai riebalų turinti dieta, rekomenduojama susilaikyti nuo alkoholinių gėrimų vartojimo. Ilgalaikiam gydymui vartojami antihiperlipidemi-niai vaistai (fibratai, omega-3 riebalų rūgštys, statinai, niacinas), iš kurių pirmojo pasirinkimo yra fibratai (fenofibratas) – jie sumažina serumo TG koncentraciją padidindami lipoproteinlipazės ir sumažindami kepenų TG sintezę, o antrojo pasirinkimo – omega-3 riebalų rūgštys [3, 8]. Tačiau fibratus reikia skirti atsakingai dėl jų sukeliamo šalutinio poveikio (miopatijos, cholelitiazės, kreatinino koncentracijos padidėjimo) [3]. Niacinas ir statinai taip pat gali būti skriami, bet nėra gerai toleruojami.

Paveldimoms dislipidemijoms gydyti kuriami nauji vaistai – antisensiniai oligonukleotidai prieš informacinės ribonukleorūgšties (iRNR) apolipoproteiną B (mipomersenas) ir C3 (volanesorsenas), mikrosomų trigliceridų pernašos baltymai (lomitapidas), lipoproteinlipazės trūkumo genų terapija (alipogenas tiparvovekas) ir kiti [3, 8].

IŠVADOS

Trigliceridų koncentracijai serume viršijus 11,3 mmol/l, labai padidėja rizika susirgti ŪP, kurį lemia lipoproteinų metabolizmo sutrikimas. Kliniškai hipertrigliceridemijos pankreatitas pasireiškia tipiniais ŪP simptomais. Tai greitai progresuojanti ir gyvybei pavojinga būklė, todėl svarbu kuo greičiau nustatyti ŪP priežastį ir pradėti tinkamą gydymą. Siekiant išvengti tolesnio kasos ir kitų organų pažeidimo, būtina laiku pradėti ne tik standartinį (adekvati infuzinė terapija, skausmo malšinimas, dietos korekcija), bet ir specifinį hipertrigliceridemijos (plazmaferezės, intraveninis insulinas) gydymą. Stabilizavus būklę, reikia skirti profilaktinį medikamentinį gydymą (fibratai, omega-3 riebalų rūgštys) ir kitas prevencines priemones, siųsti pacientą konsultuoti kitiems specialistams. ◆

Gauta: 2020 03 02
Priimta spaudai: 2020 03 30

Summary

HYPERTRIGLYCERIDEMIA-INDUCED PANCREATITIS: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Sandra Strainienė, Gabrielė Bučytė, Ieva Stundienė, Tomas Strainys, Ilona Savlan, Jonas Valantinas

Background. Acute pancreatitis develops due to the inflammation of the pancreatic and peripancreatic tissues of enzymatic origin, commonly caused by alcohol consumption, gallbladder and bile duct stones and hypertriglyceridemia. Hypertriglyceridemia is the third most common cause of acute pancreatitis, accounting for 1 to 14% cases. Triglyceride levels exceeding 11.3 mmol/L have been

associated with a significantly higher risk for developing hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. The exact mechanism of the disease is not fully understood. Increased levels of free fatty acids and chylomicrons can lead to elevation of plasma viscosity, which may result in pancreatic tissue ischemia and inflammation. The main clinical symptoms of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis (pain, nausea, vomiting) are usually indistinguishable from a pancreatitis of any other origin. It is essential to identify the cause of pancreatitis and initiate an appropriate treatment plan to prevent further organ damage.

Clinical case. This article presents a clinical case of a 44-year-old man who was admitted to the hospital complaining with 9 days of persistent abdominal pain and nausea. Laboratory tests showed increased inflammatory markers, slightly elevated lipase and hypertriglyceridemia. Radiological examination revealed signs of acute pancreatitis. The patient was diagnosed with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis, and the specific therapy with plasmapheresis was initiated. In the course of treatment, triglyceride levels significantly decreased, and the patient's condition improved considerably.

Conclusions. Hypertriglyceridemia is one of the reasons for acute pancreatitis. It is essential to initiate specific therapies tailored to lower serum triglycerides levels (plasmapheresis, intravenous insulin, and fibrates) along with standard (infusion therapy, analgesia, diet) treatment to prevent further organ damage.

Keywords: hypertriglyceridemia, dyslipidemia, pancreatitis, plasmapheresis, insulin.

LITERATŪRA

1. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg 2019; 14(1): 27.
2. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 Risk/Etiology Checklist with topic reviews, updates, and use primers. Clin Transl Gastroenterol 2019; 10(6): e-00027.
3. Garg R, Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. Biomed Res Int 2018; 2018: 1–12.
4. Gelrud A, Whitcomb DC. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. In: UpToDate, Grover S, ed. UpToDate, Waltham MA [žiūrėta 2020 m. kovo 2 d.]. Internetinė prieiga: https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-induced-acute-pancreatitis
5. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9): 2969–89.
6. Khan R, Jehangir W, Regeti K, Yousif A. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: choice of treatment. Gastroenterol Res 2015; 8(3–4): 234–6.
7. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2014; 48(3): 195–203.
8. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. United Eur Gastroenterol J 2018; 6(5): 649–55.
9. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. Pancreas 2008; 37(1): 13–8.
10. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. Pancreas 2015; 44(3): 409–14.
11. Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. Clin Res Cardiol Suppl 2012; 7(SUPPL.1): 31–5.
12. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965; 31: 321–7.
13. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003; 36(1): 54–62.
14. Sweeney MET. Hypertriglyceridemia: practice essentials, pathophysiology, etiology. Medscape. 2019 Dec 19 [žiūrėta 2020 m. kovo 2 d.]. Internetinė prieiga: https://emedicine.medscape.com/article/126568-overview
15. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(8): 2589–96.
16. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreas 2015; 44(4): 540–6.
17. Xiang JX, Hu LS, Liu P, Tian BY, Su Q, Ji YC, et al. Impact of cigarette smoking on recurrence of hyperlipidemic acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2017; 23(47): 8387–94.
18. Gayam V, Mandal AK, Garlapati P, Khalid M, Gill A, Mowyad K. Moderate hypertriglyceridemia causing recurrent pancreatitis: a case report and the literature review. Case Rep Gastrointest Med 2018; 2018: 1–4.
19. Guo Y-Y, Li H-X, Zhang Y, He W-H. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. Discov Med 2019; 27(147): 101–9.
20. Huang SP, Toh DE, Sue YM, Chen TH, Cheng SW, Cheng CY. Double filtration plasmapheresis in treatment of acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridemia. Three case reports. Med (United States) 2018; 97(44): e12987.
21. Elseidy SA, Khalifa AA, Khalifa AM. Severe Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in young female managed with plasmapharesis: a case report. J Clin Case Rep 2017; 7: 1051.
22. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). J Am Med Assoc 2001; 285(19): 2486–97.
23. Jin J, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. J Matern Neonatal Med 2015; 28(3): 267–71.
24. Kleess LE, Janicic N. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy: a case report and review of the literature. AACE Clin Case Reports 2019; 5(2): e99–103.
25. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? J Pancreas 2005; 6(5): 438–44.
26. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. Clin J Gastroenterol 2018; 11(6): 441–8.
27. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013; 28(3): 145–284.
28. Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. Ther Apher Dial 2013; 17(2): 130–7.
29. Kopecky K, Moreland A, Hebert C, Colbert GB. Plasmapheresis for recurrent acute pancreatitis from hypertriglyceridemia. Baylor Univ Med Cent Proc 2017; 30(3): 358–9.