

**ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЧЕСКИЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ:  
ПРОГРЕСС И ПРОБЛЕМЫ****И.Н. Григорьева***ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1**Новосибирский национальный исследовательский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2*

**Цель обзора.** Проанализировать основные данные о роли гипертриглицеридемии (ГТГ) в патогенезе ГТГ-ассоциированного острого панкреатита (ОП) и о современных методах лечения этого заболевания. **Последние данные литературы.** ГТГ-ассоциированный ОП встречается в 5–15 % случаев ОП. В патогенезе ГТГ-ассоциированного ОП ведущая роль отводится обструкции капилляров ТГ и хиломикронами, локальной ишемии поджелудочной железы, а также накоплению токсичных свободных жирных кислот в результате гидролиза ТГ, что приводит к повреждению ацинарных клеток и капиллярного эпителия, усугубляет ацидоз, стимулирует преждевременную активацию трипсиногена с инициацией острого отечного или некротического панкреатита. В современной схеме лечения ГТГ-ассоциированного ОП, включающей плазмаферез до уровня ТГ в плазме до 300–500 мг/дл, затем – диету, исключение алкоголя, препараты омега-3-жирных кислот, фибраты, никотиновую кислоту, планируется проведение генной терапии дефицита липопротеинлипазы с помощью инъекций вирусного вектора алипогена типарволека, в результате чего значительно увеличивается активность липопротеинлипазы, снижается уровень ТГ и хиломикронов в плазме и уменьшается частота эпизодов ОП.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, гипертриглицеридемия, лечение.

Впервые в 1846 г. L. Speck обнаружил хилезную (млечную) сыворотку крови при остром панкреатите (ОП) (цит. по [1]). В настоящее время оптимальными для общего холестерина и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови считаются уровни < 200 мг/дл (5,2 ммоль/л) и 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) соответственно (NCEP, 2001). Тяжелой гипертриглицеридемией (ГТГ) называют различные клинические состояния, характеризующиеся высокими уровнями ТГ (>1000 мг/дл) в плазме, ремнантов хиломикронов или частиц промежуточных липопротеинов низкой плотности и/или хиломикронов [2].

Главные источники поступления ТГ в плазму крови условно разделяют на эндогенные (из печени) и экзогенные (пищевые жиры). Из печени ТГ поступают в составе частиц, содержащих липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП),

во втором случае – в составе хиломикронов. При поступлении липопротеинов и хиломикронов из капилляров в жировую или мышечную ткань под воздействием липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит их гидролиз в свободные жирные кислоты [3]. После обильного приема пищи более чем 90 % ТГ, циркулирующих в плазме крови, поступает из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в составе хиломикронов, тогда как во время ограниченного приема пищи эндогенные ТГ секретируются печенью и преобладают в составе ЛПОНП. Таким образом, увеличение уровня ТГ в плазме происходит в результате их повышенного образования в ЖКТ или в печени или вследствие снижения процессов периферического катаболизма жиров (главным образом в результате снижения активности ЛПЛ) [3]. В регуляции липолиза и липогенеза участвуют ядер-

---

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ НИИТП, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; проф. кафедры терапии Центра постдипломного медицинского образования медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

ные рецепторы: активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), печеночные X-рецепторы (LXR<sub>s</sub>), фарнезоид X-рецепторы (FXR<sub>s</sub>), ядерный фактор гепатоцитов-4α (HNF-4α) и др. LXR<sub>s</sub> стимулируют липогенез, тогда как FXR<sub>s</sub> ингибируют метаболические процессы [4].

Частота ГТГ-ассоциированного ОП колеблется в достаточно широком диапазоне. ГТГ-ассоциированный ОП встречается у 3–38 % пациентов с дислипидемиями [1, 3]. На Тайване третье место в списке причин ОП занимает ГТГ, составляя около 10–15 % среди пациентов с ОП [5]. Риск развития ОП невысок при концентрации ТГ 5–10 ммоль/л, но он резко возрастает при уровне ТГ >10 ммоль/л (1000 мг/дл соответствует 11,3 ммоль/л, однако чаще используют показатель 10 ммоль/л), когда ТГ в основном представлены хиломикронами [6–8]. В Испании в исследовании R. Ivanova с соавт. (2012) ГТГ-ассоциированный ОП встречался в 5 %, тогда как для билиарных, алкогольных, идиопатических ОП и ОП другой этиологии частота составляла 53, 11, 26 и 5 % случаев соответственно [9]. В 2016 г. в США был проведен систематический обзор 34 исследований за 1972–2015 гг., включавший 1340 больных с ГТГ-ассоциированным ОП (в среднем концентрация ТГ у них составляла 2622 мг/дл), в результате которого выявили распространенность этого заболевания – 9 %, однако среди пациентов с ГТГ распространенность ОП составляла 14 % [10]. В другой работе распространенность ОП среди пациентов с ГТГ составляла 10 % [11]. В 18-летнем проспективном когортном исследовании, проведенном в Швеции, показан высокий риск ОП при ГТГ [12]. Причем доказана ассоциация между «предиагностическими» (менее 1000 мг/дл) уровнями ТГ и развитием ОП [12]. В другом исследовании среди 300 пациентов с ГТГ >1000 мг/дл К. Bessembinders с соавт. (2011) выявили документированный панкреатит в 4 % случаев. Распространенность панкреатита росла с уровнем ТГ: документированно подтвержденный панкреатит был отмечен в 4 % случаев в третьем квартиле концентрации ТГ (1415–2411 мг/дл) и в 11 % случаев в четвертом квартиле (>2411 мг/дл) [13].

Генетические причины ГТГ, ассоциированной с панкреатитом [7]: семейная комбинированная гиперлипидемия (Familial Combined Hyperlipidemia – FCHL), семейная ГТГ (Familial Hypertriglyceridemia – FHTG), семейная дисбеталипопротеинемия, синдром семейной хиломикронемии. При исключении генетических факторов потенциальную этиологию в виде ГТГ у

пациента с ОП можно заподозрить в следующих случаях с убывающей частотой [7]:

- при неконтролируемом сахарном диабете (в том числе при его диагностике *de novo*) – среди взрослых в США с нормальными показателями ТГ частота диабета составляет 5,2 %, а при ГТГ 500–2000 мг/дл – 14,6 % (цит. по [7]). Механизм ГТГ при диабете связан с инсулинорезистентностью, что приводит к возврату избытка свободных жирных кислот (СЖК) в печень, с увеличением продукции ЛПОНП и снижением синтеза апоВ, и с гиперинсулинемией, которая способствует синтезу ТГ *de novo* [14];

- при отсутствии других факторов риска – наличие камней в желчном пузыре, значительное потребление алкоголя или лекарственных препаратов;

- при злоупотреблении алкоголем пациентом, который имеет очень высокий уровень ТГ;

- при применении лекарственных препаратов, способных вызывать ГТГ (оральные эстрогены, тамоксифен, пропифол, вальпроевая кислота, изотретиноин, кломифен, бета-блокаторы, ингибиторы протеаз, миртазапин); 15–20 % пациентов с ГТГ-ассоциированным ОП не болеют диабетом, не злоупотребляют алкоголем, не имеют избыточного веса, но имеют ГТГ, индуцированную питанием или медикаментами [15];

- во время третьего триместра беременности [16, 17]; эстрогены повышают уровень ТГ вследствие стимуляции продукции ЛПОНП в печени [18].

Установлено, что наличие только генетического или только вторичного фактора недостаточно для того, чтобы вызвать тяжелую или очень тяжелую ГТГ: пациенты с уровнем ТГ >2000 мг/дл обычно имеют как первичный генетический дефект, так и вторичный фактор риска [7].

При обследовании 570 больных с ГТГ в Регистре ГТГ Испанского общества по изучению атеросклероза был представлен «портрет» больного с ГТГ >1000 мг/дл: чаще всего это мужчина 40–50 лет с абдоминальным ожирением, курящий, злоупотребляющий алкоголем, малоподвижный, с сахарным диабетом (частота сахарного диабета варьирует от 42,3 до 72 % среди больных с ГТГ-ассоциированным панкреатитом) (цит. по [7]). В 60 % случаев ГТГ является первичной, и наиболее частым осложнением ГТГ является именно ОП [19]. Первичной ГТГ считают врожденные нарушения обмена веществ, такие как недостаточность ЛПЛ, играющей важную роль в удалении хиломикронов из сыворотки крови, дефицит аполипопротеина С-II, который активирует ЛПЛ, и вышеупомя-

нутую семейную ГТГ [2]. Наследственная ГТГ (гиперлипопротеинемия IV типа) определяется исключительно повышением уровня ЛПОНП, которые содержат намного меньше ТГ, чем хиломикроны. ГТГ непосредственно ассоциируется с накоплением ремнантов, увеличением концентрации небольших плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), увеличением окислительного стресса, дисфункцией эндотелия, активацией лейкоцитов и инсулинорезистентностью. Все эти факторы тесно скоординированы с развитием атеросклероза [20]. ГТГ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний как самостоятельный фактор и в комплексе с другими связанными факторами риска, такими как ожирение [21], метаболический синдром, сахарный диабет, повышенные уровни провоспалительных биомаркеров [22, 23].

Потребление алкоголя и прием жиров, особенно насыщенных, сопряжены друг с другом: описана J-образная зависимость между потреблением алкоголя и уровнем ТГ в плазме [24]. Это объясняется уменьшением распада хиломикрон и ремнантов ЛПОНП в связи с острым ингибирующим действием алкоголя на активность ЛПЛ [25, 26]. Кроме того, при алкоголь-индуцированной ГТГ увеличивается секреция ЛПОНП, нарушается липолиз и растет поступление СЖК из жировой ткани в печень [25]. Частота алкоголизма с панкреатитом увеличивается с ростом уровня ТГ – в четвертом квартале 41 % больных злоупотребляли алкоголем по сравнению с 14 % в первом квартале [7].

Систематическое употребление жирной пищи приводит к чрезмерной продукции гормонов, стимулирующих функцию поджелудочной железы, в частности холецистокинина, и ферментов поджелудочной железы, что приводит к сгущению панкреатического сока, нарушению оттока секрета и к развитию ОП и хронического панкреатита (ХП) [27]. Совместное инкубирование ацинарных клеток поджелудочной железы с хиломикронами и холецистокинином приводит к увеличению СЖК в среде с соответствующим снижением уровня ТГ (цит. по [7]). Гиперлипидемия, возникающая при ожирении, также способствует жировой инфильтрации поджелудочной железы и развитию ОП и ХП [28]. Кроме того, гиперхолестеринемия способствует перенасыщению желчи холестерином и образованию мелких камней в билиарном тракте, что также увеличивает риск развития ХП [29]. При ожирении еще более растет степень ГТГ после

потребления алкоголя и, следовательно, риск развития ОП [24, 30].

Способность поджелудочной железы производить липазу объясняет связь ОП с повышенным уровнем ТГ: у больных с ГТГ-ассоциированным панкреатитом отмечается дефицит ЛПЛ или аполипопротеина (apo) С и apo E, как лиганда для захвата печенью ТГ-богатых ремнантов [7, 31, 32]: среди больных с ГТГ-ассоциированным ОП обнаруживают наибольшую частоту связанного с гиперлипидемией ε4 аллеля гена *APOE* ( $p < 0,05$ ) [9], хотя другие авторы не находят таких различий [33].

В последние годы находят новые гены, вносящие свой вклад в развитие ГТГ-ассоциированного панкреатита. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) – белок, связанный с эндотелиальными клетками капилляров, имеет решающее значение для липолитической переработки богатых ТГ липопротеинов: он доставляет ЛПЛ к месту ее действия в капиллярный просвет. GPIHBP1 также снижает разворачивание каталитического домена ЛПЛ, тем самым стабилизируя каталитическую активность ЛПЛ. Много различных мутаций выявлено у больных с тяжелой ГТГ, большинство из которых мешают свертыванию белка и устраняют его способность связывать и транспортировать ЛПЛ [34]. В работе М.А. Ariza с соавт. (2016) найдены новые мутации гена *GPIHBP1* у больных с рецидивирующим ОП [35]. У этих пациентов была очень низкая активность ЛПЛ, не связанная с мутациями в гене ЛПЛ или с дефицитом ApoСII. У них было выявлено две новых точечных миссенс-мутации: гомозигота по C>A трансверсии в экзоне 3, приводящая к замещению треонина на лизин в положении 80 (p.Thr80Lys), и гомозигота по G>T трансверсии в экзоне 1, запускающая замену метионина на изолейцин (p.Met1Ile) [35]. Частоту мутаций основных генов, связанных с панкреатитом (*PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*), определяли во многих странах, в том числе и в России [36], однако не было выявлено корреляций с ГТГ-ассоциированным ОП. Хотя в работе Y.T. Chang с соавт. (2008) установлено, что полиморфизмы генов *CFTR* (M470V) и *TNF* (863A) у пациентов с гиперлипидемическим панкреатитом (ГЛП) достоверно отличались от таковых у пациентов с одной ГТГ без ГЛП [37]. Точный механизм, реализующий патогенное воздействие высокой концентрации ТГ в развитии ОП или ХП, до сих пор не известен. Однако считается, что повышение уровня ТГ и хиломикрон приводит к обструкции капилляров и к локальной ишемии [8, 11]. Гидролиз

ТГ приводит к накоплению токсичных СЖК, повреждающих митохондрии путем ингибирования митохондриальных комплексов I и V, что выражается в снижении уровня ацинарной АТФ и к некрозу клеток [38]. СЖК также опосредует местное воспалительное повреждение и цитотоксический «удар» не только по ацинарным клеткам, но и по капиллярному эпителию, все это, а также повышение вязкости секрета усугубляет ацидоз [11]. Следствием этого воспалительного каскада является преждевременная активация трипсиногена с инициацией отека или некротического ОП [7, 39].

Клиническая картина ГТГ-ассоциированного ОП выражается в абдоминальной боли, повышении активности амилазы, липазы в 3–5 раз (и более) и в визуализирующих признаках ОП [7]. Тяжесть течения у больных с ГТГ-ассоциированным ОП, по данным X.L. Zhang с соавт. (2015), значительно превосходит таковую с билиарным ( $\chi^2 = 33,533$ ,  $p = 0,000$ ) и алкогольным ( $\chi^2 = 7,179$ ,  $p = 0,007$ ) ОП [1]. При этом тяжесть состояния больного с ГТГ-ассоциированным ОП прямо коррелирует с уровнем ТГ [1, 7]. Хотя по данным P. Valdivielso с соавт. [11] клинические черты ГТГ-ассоциированного ОП не отличаются от таковых при ОП другой этиологии, но ГТГ-ассоциированный ОП протекает тяжелее и с большим числом осложнений [11]. В систематическом обзоре R. Carr с соавт. (2016) только в семи исследованиях сравнивали тяжесть течения ГТГ-ассоциированного ОП с соответствующими показателями при ОП другой этиологии: в двух работах не обнаружили разницы, а в пяти работах подтверждено более тяжелое течение ГТГ-ассоциированного ОП [10].

ГТГ-ассоциированному ОП часто предшествуют эпизодическая тошнота и эпигастральная боль, при этом амилаза по показаниям серологического исследования находится в пределах нормы [3]. По другим данным уровень амилазы и липазы при ГТГ-ассоциированном ОП все же повышается (на 26 и 58 %), но не столь значительно, как при билиарно-зависимом ОП (58 и 79 %) [40]. По нашим данным, выраженность клинических проявлений при алкогольном и билиарном ОП значимо не различалась [41].

Диагноз ГТГ, как причину ОП, устанавливают при концентрации ТГ  $\geq 1000$  мг/дл; при уровне ТГ  $\geq 500$  мг/дл существует обоснованное подозрение, особенно при отсутствии другой очевидной этиологии ОП. В идеале уровень ТГ в сыворотке крови должен быть как можно раньше определен с момента возникновения боли, поскольку выброс ТГ-богатых хиломикрон в кровотоки быстро уменьшается в со-

стоянии голода. Таким образом, задержка в выполнении анализа может привести к выявлению ложно низких уровней ТГ [7, 42].

У 11,3 % больных ОП выявляют ГТГ  $> 1,7$  ммоль/л [43], но даже и при таком умеренном повышении уровня ТГ течение ОП сопровождается достоверно более частыми легочными (25,0 против 1,4 %), сердечно-сосудистыми (17,9 против 1,4 %) и почечными (14,3 против 1,4 %,  $p < 0,05$  во всех случаях) осложнениями в течение 72 ч по сравнению с ОП с нормальным уровнем ТГ, а также частота образования псевдокист поджелудочной железы составляет 53,6 и 4,2 % соответственно в группах больных ОП с повышенным и нормальным уровнем ТГ ( $p < 0,05$ ) [43]. В другой работе также отмечен высокий уровень местных и системных осложнений у больных с ГТГ-ассоциированным ОП при концентрации ТГ  $\geq 2,26$  ммоль/л [44]. И все же наибольшую частоту местных осложнений у больных с ГТГ-ассоциированным ОП наблюдают при содержании ТГ  $\geq 1000$  мг/дл [45]. 71,5 % больных с ГТГ-ассоциированным ОП нуждаются в неотложной помощи, имеют уровень С-реактивного белка более 150 мг/л и степень тяжести С по шкале Балтазара [46]. В работе L. Cheng с соавт. (2015) у пациентов с билиарным ОП при наличии ГТГ отмечают большую площадь некроза, увеличение частоты панкреатических абсцессов, а также более высокий уровень смертности (17,78 против 9,80 %,  $p < 0,05$ ); причем авторы считают уровень ТГ важным показателем для определения прогноза у пациентов с билиарным ОП [47].

В проведенном нами клиническом исследовании [36] по типу «серия случаев», включающем 123 больных ОП и ХП, средние уровни ТГ в двух группах больных практически не различались: ОП –  $1,88 \pm 0,11$  и ХП –  $1,86 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p > 0,05$ . Среди пациентов с ОП выявлено 60 % лиц с ГТГ (уровень ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л), среди больных ХП – 54 % лиц ( $p > 0,05$ ). Частота клинических проявлений воспаления поджелудочной железы – болевого синдрома, диспептических явлений, нарушений стула и т.д., практически не различалась в подгруппах больных с ГТГ и без нее как у пациентов с ОП, так и с ХП [28]. Полученные результаты подтверждают, что среди больных ОП и ХП средний уровень концентрации ТГ в сыворотке крови превышает нормативы NСЕР (2001). При этом у больных ОП немного чаще (на 6 %) выявляется ГТГ, чем у больных ХП, что, вероятно, может свидетельствовать в пользу определенного значения нарушений обмена ТГ в патогенезе ОП, хотя в нашем исследовании не было больных

с уровнем ТГ, превышающим 1000 мг/дл, что является критерием для установления диагноза «гипертриглицеридемический ОП или ХП» [28].

До сих пор не существует общепринятых клинических рекомендаций по ведению больных с ГТГ-ассоциированным ОП [11]. Лечение ГТГ-ассоциированного ОП должно быть направлено на снижение секреции богатых ТГ-липопротеинов, повышение внутрисосудистого липолиза и уменьшение количества циркулирующих ремнантов. Поэтому начало лечения ОП включает создание покоя для поджелудочной железы путем ограничения перорального питания, агрессивную внутривенную гидратацию и обезболивание [7]. После того как ГТГ станет установленной причиной ОП, подключают инсулин, гепарин и аферез. Плазмаферез показан в качестве скорой медицинской помощи при ГТГ-ассоциированном ОП, при котором из крови не только удаляется «причина» ОП – ТГ из ЛПОНП и хиломикроны, но и предотвращается генерация СЖК, обуславливающих местные и системные эффекты [38, 48]. Потенциальными кандидатами для афереза могут быть пациенты с прогнозируемым тяжелым ОП, у которых сохраняется ГТГ выше 1000 мг/дл после первых 1–2 суток. Причем при более раннем применении плазмафереза достигаются наилучшие результаты, желательны в первые 48 ч [11, 17, 42, 49, 50]. При первом сеансе афереза удаляется до 66 % ТГ, при втором – до 83 % [49, 50], но это не всегда влияет на смертность при ОП [10]. Однако аферез является дорогостоящей и рискованной процедурой: аферез требует центрального внутривенного доступа и применения антикоагулянтов с соответствующими осложнениями (бактериемия, тромбоз глубоких вен и кровотечения). Поэтому Американское общество по аферезу (ASFA) дает рекомендации по аферезу у больных с ГТГ-ассоциированным ОП только 2С класса, что позволяет рассматривать другие альтернативы [51].

При ГТГ-ассоциированном ОП или ХП необходимо изменение образа жизни (прекратить потребление алкоголя), характера питания, повышения физической активности, контроля сопутствующих эндокринопатий (например, сахарного диабета и гипотиреоза как потенциальных триггеров ГТГ) и, при необходимости, медикаментозного лечения [6, 52, 53].

Стандартные терапевтические принципы по лечению ГТГ-ассоциированного ОП основаны на использовании гиполипидемических препаратов (фенофибрат, ниацин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), среднецепочечных триглицеридов [53], низкомолекулярного гепа-

рина [11], который стимулирует высвобождение эндотелиальной ЛПЛ в циркуляцию, и инсулина (внутривенно или подкожно), так как он увеличивает активность периферической ЛПЛ, ускоряет деградацию хиломикронов и помогает восстановить функцию печени, которая нарушается при инсулинорезистентности [2, 7, 11, 49, 52]. Инфузии инсулина особенно полезны у пациентов с плохо контролируемым диабетом, которые в дополнение к тяжелой ГТГ имеют гипергликемию. Тем не менее лечение гепарином больных с ГТГ является спорным, и некоторые авторы рекомендуют его избегать [7], поскольку происходит только транзиторный рост уровня ЛПЛ с последующим увеличением ее деградации и истощения ее запасов в плазме, приводящими в результате к дефициту ЛПЛ и даже к росту уровня ТГ [49, 52].

Фибраты повышают уровень ЛПЛ, снижают синтез ТГ в печени путем индукции печеночного окисления свободных жирных кислот и стимуляции обратного транспорта холестерина [18, 49]. Препараты никотиновой кислоты снижают секрецию ЛПОНП [49]. Статины в виде монотерапии незначительно снижают уровень ТГ, но, имея синергетический гиполипидемический эффект в сочетании с фибратами, рекомендованы пациентам, у которых тяжелая ГТГ не контролируется одними фибратами. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и фибраты при ГТГ являются препаратами первой линии, хотя зачастую требуется комбинация со статинами и ниацином [54]. Однако фибраты не могут начать действовать незамедлительно, а такие быстродействующие препараты, как омега-3-жирные кислоты и среднецепочечные ТГ, индуцирующие митохондриальное  $\beta$ -окисление жирных кислот, недостаточно мощные, чтобы быстро снизить чрезмерно повышенный уровень ТГ.

В качестве новой технологии используют алипоген типарвовек (АТ) – первый аденоассоциированный вирус, на основе которого проводится генная терапия аутосомно-рецессивного заболевания, приводящего к дефициту ЛПЛ [55]. Внутримышечные инъекции вирусного вектора АТ обеспечивают работу высокопродуктивного гена ЛПЛS447X (LPL serine(447)-stop (S447X) insert), являющегося вариантом гена ЛПЛ, в результате чего значительно увеличивается активность ЛПЛ, снижается уровень ТГ (на 40 % [56]) и хиломикронов в плазме и уменьшается частота эпизодов ОП. Терапия хорошо переносится больными в III фазе клинических испытаний и не вызывает серьезных, связанных с лечением, побочных эффектов [57].

N. Ewald (2012) предложил схему лечения ГТГ: при уровне ТГ >1000 мг/дл – проведение афереза до уровня ТГ в плазме <1000 мг/дл, после достижения концентрации ТГ 300–500 мг/дл – ограничения в диете до 20 г жиров в день, отказ от алкоголя, затем добавление омега-3-жирных кислот (более 3 г эйкозапентаеновой + докозапентаеновой кислоты), затем добавление фибратов и ниацина. При рецидиве ОП – повторные сеансы плазмафереза [49].

Учитывая высокие расходы на здравоохранение больного ГТГ-ассоциированным ОП (в США расходы на лечение такого больного в течение 12 месяцев составили 25 343 долл. (33,139 долл. –  $M \pm SD$ )) [58], предотвращение основных факторов риска этого заболевания не только позволит снизить эти расходы, но и является обязательным условием эффективной профилактики заболеваний поджелудочной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Zhang X.L., Li F., Zhen Y.M., Li A., Fang Y. Clinical study of 224 patients with hypertriglyceridemia pancreatitis // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2015. Vol. 128, N 15. P. 2045–2049.
- Stefanutti C., Labbadia G., Morozzi C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis // *Ther. Apher. Dial.* 2013. Vol. 17, N 2. P. 130–137.
- Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment // *CMAJ*. 2007. Vol. 176, N 8. P. 1113–1120.
- Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation // *Clin. Chim. Acta*. 2010. Vol. 411, N 21–22. P. 1625–1631.
- Chang M.C., Su C.H., Sun M.S. et al. Etiology of acute pancreatitis—a multi-center study in Taiwan // *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50. P. 1655–1657.
- Toskes P.P. Hyperlipidemic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1990. Vol. 19. P. 783–791.
- Scherer J., Singh V., Pitchumoni C.S., Yadav D. Issues in Hyperlipidemic Pancreatitis – An Update // *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48, N 3. P. 195–203.
- Bhavsar B., Bhatt A. Steroid Induced Hyperlipidemic Pancreatitis and New Onset Diabetes Mellitus. Treatment with Plasmapheresis // *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2008. Vol. 9, N 5. P. 664–665.
- Ivanova R., Puerta S., Garrido A. et al. Triglyceride levels and apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2012. Vol. 11, N 1. P. 96–101.
- Carr R., Rejowski B., Cote G., Pitt H., Zyromski N. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? // *Pancreatol.* 2016. Vol. 16, N 4. P. 469–476.
- Valdivielso P., Ramirez-Bueno A., Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25, N 8. P. 689–694.
- Lindkvist B., Appelros S., Regner S., Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose // *Pancreatol.* 2012. Vol. 12, N 4. P. 317–324.
- Bessembinders K., Wielders J., van de Wiel. A Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol (SHIBA) // *Alcohol. Alcohol.* 2011. Vol. 46, N 2. P. 113–116.
- Subramanian S., Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. Vol. 1821, N 5. P. 819–825.
- Fortson M.R., Freedman S.N., Webster P.D.3. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90. P. 2134–2139.
- Mali P. Pancreatitis in pregnancy: etiology, diagnosis, treatment, and outcomes // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2016. Vol. 15, N 4. P. 434–438.
- Huang C., Liu J., Lu Y., Fan J. Clinical features and treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: A retrospective study // *J. Clin. Apher.* 2016. Mar 4. [Epub ahead of print]
- Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C., Goldberg I.J., Sacks F., Murad M.H., Stalenhoef A.F. Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 9. P. 2969–2989.
- Pedragosa A., Merino J., Aranda J.L., Galiana J., Godoy D. en nombre del Registro de HTG de la SEA. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2013. Vol. 25, N 1. P. 8–15.
- Klop B., Wouter Jukema J., Rabelink T.J., Cabezas M.C. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy // *Panminerva Med.* 2012. Vol. 54, N 2. P. 91–103.
- Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты // *ЭиКГ*. 2014. № 9. С. 4–10.
- Hodis H.N., Mack W.J., Krauss R. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: clinical aspects // *Clin. Cardiol.* 1999. Vol. 22, N II. P. 15–20.
- Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Romanova T.I., Regino Y., Maximov V., Voevoda M. Polymorphism of IL-1beta and TNF-alpha Genes and Serum Levels in Patients with Chronic (CP) and Acute Pancreatitis (AP) // *Pancreatol.* 2010. Vol. 10. P. 315–316.
- Klop B., Rego A.T., Cabezas M.C. Alcohol and plasma triglycerides // *Curr. Opin. Lipidol.* 2013. Vol. 24, N 4. P. 321–326.
- Van de Wiel A. The effect of alcohol on postprandial and fasting triglycerides // *Int. J. Vasc. Med.* 2012. Vol. 2012. P. 862504.
- Григорьева И.Н. Алкогольный панкреатит // *Consilium Medicum*. 2011. N 1. P. 51–55.
- Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Брагина О.М., Романова Т.И., Симонова Г.И., Ямлханова А.Ю., Вережкин Е.Г. Особенности питания у больных с хроническим и острым панкреатитом // *РЖГГК*. 2009. № 5. С. 139.
- Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. Новосибирск: Наука, 2010. 101 с.

29. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А.Ю. Проблема ожирения при остром и хроническом панкреатите в сочетании с желчнокаменной болезнью // ЭиКГ. 2012. № 7. С. 64–67.
30. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю., Романова Т.И., Максимов В.Н., Воевода М.И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные и генетические аспекты // Бюлл. СО РАМН. 2009. № 3. Р. 42–47.
31. Weiss F.U., Simon P., Mayerle J. et al. Germline mutations and gene polymorphism associated with human pancreatitis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006. Vol. 35. P. 289–302viii–ix.
32. Lindberg D.A. Acute pancreatitis and hypertriglyceridemia // *Gastroenterol. Nurs.* 2009. Vol. 32, N 2. P. 75–82; quiz 83–84.
33. Coca-Prieto I., Valdivielso P., Olivecrona G. et al. Lipoprotein lipase activity and mass, apolipoprotein C-II mass and polymorphisms of apolipoproteins E and A5 in subjects with prior acute hypertriglyceridaemic pancreatitis // *BMC. Gastroenterol.* 2009. Vol. 9. P. 46.
34. Fong L.G., Young S.G., Beigneux A.P., Bensadoun A., Oberer M., Jiang H., Ploug M. GPIIIBP1 and Plasma Triglyceride Metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 27, N 7. P. 455–469.
35. Ariza M.J., Martínez-Hernández P.L., Ibarretxe D., Rabacchi C. Novel mutations in the GPIIIBP1 gene identified in 2 patients with recurrent acute pancreatitis // *J. Clin. Lipidol.* 2016. Vol. 10, N 1. P. 92–100.e1.
36. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В., Романова Т.И., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Малютин С.К., Воевода М.И. Генетические аспекты заболеваний органов пищеварения. Ч. I // *Терапевт. арх.* 2010. № 2. С. 62–66.
37. Chang Y.T., Chang M.C., Su T.C., Liang P.C. 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, N 1. P. 131–138.
38. Navina S., Acharya C., DeLany J.P., Yadav D., Singh V.P. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity // *Sci. Transl. Med.* 2011. Vol. 3, N 107. P. 107–110.
39. Tsuang W., Navaneethan U., Ruiz L. et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104, N 4. P. 984–991.
40. Navarro S., Cubiella J., Feu F. et al. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? // *Med. Clin. (Barc).* 2004. Vol. 123, N 15. P. 567–570.
41. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю. Характеристика болевого и диспептического синдромов у больных билиарным и алкогольным ОП и ХП // *РЖГГК.* 2011. № 1 (Прил. 37). С. 176.
42. Melnick S., Nazir S., Gish D., Aryal M.R. Hypertriglyceridemic pancreatitis associated with confounding laboratory abnormalities // *J. Commun. Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2016. Vol. 6, N 3. P. 31808.
43. Jiang C.Y., Han T.Q., Feng F.L. et al. Clinical characteristics of acute pancreatitis patients with elevated serum triglyceride concentration // *Chin. J. Dig. Dis.* 2005. Vol. 6, N 1. P. 43–46.
44. Tariq H., Gaduputi V., Peralta R., Abbas N., Nayudu S.K., Thet P., Zaw T. Serum Triglyceride Level: A Predictor of Complications and Outcomes in Acute Pancreatitis? // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 2016. P. 8198047.
45. Vipperla K., Somerville C., Furlan A., Koutropakis E., Rabinovitz M., Whitcomb D.C., Yadav D. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Jun 17. [Epub ahead of print].
46. Linares L., Pelletier A., Czernichow S. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia // *Pancreas.* 2008. Vol. 37, N 1. P. 13–22.
47. Cheng L., Luo Z., Xiang K., Ren J., Huang Z., Tang L., Tian F. Clinical significance of serum triglyceride elevation at early stage of acute biliary pancreatitis // *BMC. Gastroenterol.* 2015. Vol. 15. P. 19.
48. Gavva C., Sarode R., Agrawal D., Burner J. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: A rapid and practical approach // *Transfus. Apher. Sci.* 2016. Vol. 54, N 1. P. 99–102.
49. Ewald N., Kloer H.U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis // *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2012. Vol. 7 (Suppl 1). P. 31–35.
50. Kyriakidis A.V., Raitsiou B., Sakagianni A. et al. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis // *Digestion.* 2006. Vol. 73. P. 259–264.
51. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., Kim H.C., Linenberger M.L., Marques M.B. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis // *J. Clin. Apher.* 2010. Vol. 25, N 3. P. 83–177.
52. Afari M.E., Shafqat H., Shafi M., Marmoush F.Y., Roberts M.B., Minami T. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: A Decade of Experience in a Community-Based Teaching Hospital // *R. I. Med. J.* (2013). 2015. Vol. 98, N 12. P. 40–43.
53. He W., Lu N. Emergent triglyceride-lowering therapy for hypertriglyceridemic pancreatitis // *Hepatogastroenterology.* 2015. Vol. 62, N 138. P. 429–434.
54. Maki K.C., Bays H.E., Dicklin M.R. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: strategies based on the best-available evidence // *J. Clin. Lipidol.* 2012. Vol. 6, N 5. P. 413–426.
55. Gaudet D., Méthot J., Déry S., Brisson D., Essiembre C., Tremblay G., Tremblay K., de Wal J., Twisk J., van den Bulk N., Sier-Ferreira V., van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAVI-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial // *Gene Ther.* 2013. Vol. 20, N 4. P. 361–369.
56. Haddley K. Alipogene tiparovec for the treatment of lipoprotein lipase deficiency // *Drugs Today (Barc).* 2013. Vol. 49, N 3. P. 161–170.

57. Wierzbicki A.S., Viljoen A. Alipogene tiparvovec: gene therapy for lipoprotein lipase deficiency // Expert Opin. Biol. Ther. 2013. Vol. 13, N 1. P. 7–10.
58. Rashid N., Sharma P.P., Scott R.D., Lin K.J., Toth P.P. All-Cause and Acute Pancreatitis Health Care Costs in Patients With Severe Hypertriglyceridemia // Pancreas. 2016. Aug 11. [Epub ahead of print].

## HYPERTRIGLYCERIDEMIC ACUTE PANCREATITIS: PROGRESS AND PROBLEMS

I.N. Grigorieva

*Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

*National Research Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

**The purpose of the review.** Analyze basic data on the hypertriglyceridemia (HTG) role in the pathogenesis of HTG-associated acute pancreatitis (AP), and the current treatment of the disease. **Recent literature data.** HTG-associated AP met in 5–15 % of the AP cases. In the HTG-associated AP pathogenesis leading role belongs to obstruction of capillaries by TG and chylomicrons, local ischemia of the pancreas, as well as the accumulation of toxic free fatty acids by TG hydrolysis, resulting in damage to the acinary cells and capillary epithelium, which exacerbates acidosis and stimulates premature trypsinogen activation with the initiation of acute edematous or necrotizing pancreatitis. Modern treatment of HTG-associated AP include plasmapheresis to the TG levels of 300–500 mg/dL, then – diet, refuse from alcohol, drugs: omega-3 fatty acids, fibrates, nicotinic acid. Planned for lipoprotein lipase deficiency gene therapy by injecting a viral vector alipogen tiparvovec, resulting in significantly increasing of lipoprotein lipase activity, decreased plasma triglycerides and chylomicrons levels and decreases the incidence of AP.

**Keywords.** Acute pancreatitis, hypertriglyceridemia, treatment.

---

*Статья поступила 28 декабря 2016 г.,  
принята в печать 11 января 2017 г.*