

KLINIKINIS ATVEJIS: HIPERLIPIDEMINIS PANKREATITAS

Armantas Gintautas, Tomas Janušonis, Renata Paškevičiūtė

Klaipėdos universitetinė ligoninė, Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Raktažodžiai: hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, pankreatitas, cukrinis diabetas, diabetinė ketoacidozė, plazmaferezė.

Santrauka

Hiperlipideminis pankreatitas (HP) diagnozuojamas, kai yra labai didelis trigliceridų (TG) kiekis kraujyje ir nenustatoma kitų priežasčių, galėjusių sukelti ūminį pankreatitą (ŪP). Mes pristatome klinikinį atvejį, kai 39 m. moteriai buvo diagnozuotas HP kartu su diabetine ketoacidoze (DKA) ir 2 tipo cukriniu diabetu (CD). Moteriai CD diagnozuotas pirmą kartą gyvenime - DKA buvo pradinė diabeto klinikinė išraiška. Atlikti tyrimai patvirtino ŪP diagnozę, taip pat nustatyta sunki hipertrigliceridemija (HTG) - 20,69 mmol/l. Taikant įprastas ŪP ir kompleksines HP gydymo priemones (plazmaferezę, pastovią insulino ir heparino infuziją) TG kiekis kraujyje per dvi dienas sumažėjo iki optimalaus kiekio. Bendra ligonės būklė gydymosi intensyviosios terapijos skyriuje metu buvo stabili, nors infekcinių komplikacijų išvengti nepavyko. Po 23 dienų moteris išrašyta į namus (rekomenduotas tolimesnis priežiūros planas specialistų kontroleje ir pabrėžta rizikos veiksnių valdymo svarba).

Įvadas

ŪP yra gyvybei grėsminga ūmi kasos uždegiminė būklė. ŪP paplitimas pasaulyje didėja ir jo dažnis Vakarų šalių populiacijoje yra 40/100000 [1-2]. Bendras mirštamumas nuo ŪP yra apie 5 proc. [3]. Remiantis tarptautinėmis gairėmis, diagnozė patvirtinama, jei yra bent 2 iš 3 kriterijų [4-7]: nuolatinis skausmas epigastriumo srityje (nuo vidutinio iki stipraus intensyvumo, paprastai plintantis į nugarą); amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas kraujyje daugiau kaip 3 kartus; kasos parenchimos struktūriniai pokyčiai, patvirtinti diagnostiniais tyrimais (pilvo kompiuterine tomografija, branduoliniu magnetiniu rezonansu ar ultragarsu). Dažniausias ŪP priežastis yra tulžies pūslės ir latakų akmenligė bei alkoholio vartojimas (apie 80 proc. visų ŪP atvejų). HTG, remiantis literatūros duomenimis, yra trečia priežastis ir su-

daro apie 7-10 proc., o gestacinio diabeto atveju iki 50 proc. visų ŪP atvejų [8-10]. HTG gali būti pirminė (šeiminė) ar antrinė dėl piktnaudžiavimo alkoholiu, CD, vartojamų vaistų [11]. Turintys antsvorio ir nutukę pacientai yra dažniau linkę sirgti ŪP, ir tam įtakos gali turėti atsparumas insulinui, hiperглиkemija ir HTG [12]. HP diagnozuojamas, kai, nesant kitų priežasčių, TG kiekis kraujyje yra daugiau kaip 11,3-22,6 mmol/l (1000-2000 mg/dL) [13-14]. Svarbu atkreipti dėmesį, kad pankreatito (sukelto ne dėl HTG) atveju galimas bendro cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas, kuris neturėtų būti sumaišytas su itin dideliu TG kiekiu HP metu [11].

Klinikinis atvejis

39 metų moteris, turinti nedidelį antsvorį (kūno masės indeksas 25 kg/m²), kreipėsi į universitetinę ligoninę dėl tos pačios dienos ryte prasidėjusio pilvo skausmo epigastriumo srityje, pykinimo, vėmimo, bendro silpnumo. Tokie nusiskundimai atsirado pirmą kartą. Ligonė vartojo drotaveriną, tačiau poveikio nebuvo. Pacientė serga pirmine hipertenzija, CD neigia. Apžiūros metu: hemodinamika stabili (širdies susitraukimų dažnis 80 kartų per minutę, arterinis kraujospūdis 120/70 mmHg), spontaniškas alsavimas pakankamas, pilvas išpūstas, skausmingas visame plote, labiausiai – bambos srityje, be pilvaplėvės dirginimo simptomų. Iškvėpiamame ore jautėsi acetono kvapas. Buvo įtartas ŪP, ligonė hospitalizuota į gastroenterologijos skyrių. Atlikta fibrogastroduodenoskopija, išvada: tulžies reflukso požymiai, eriteminė gastropatija, eriteminis duadenitas (galima reakcija dėl kasos patologijos). Kraujo tyrimai: padidėjęs amilazės (672 U/l) ir lipazės (824 U/l) aktyvumas, hiperглиkemija (17,28 mmol/l), CRB 415,79 mg/l, ALT, AST ir kreatinino kiekis neišmatuojami dėl ryškios hiperlipemijos (++++). Šlapimo tyrimas: gliukozė šlapime 28 mmol/l, ketonai šlapime 5 mmol/l (++) . Dėl stiprėjančių pilvo skausmų ir sunkėjančios bendros būklės pirmą gydymosi ligoninėje parą pacientė perkelta į intensyviosios terapijos skyrių. Atliktuose tyrimuose (1, 2 lentelės): metabolinė acidozė, bendro cholesterolio kiekis >18,26 mmol/l, TG >20,69 mmol/l, ryškiai padidėję uždegimo žymenys (prokalitonino, CRB kiekis), pilvo srities kompiuterinės tomografijos tyrime - kasos parenchima

kontrastuojasi gana homogeniškai, latakas neišplėstas, ap- linkiniuose kasos audiniuose skysčio sankaupos be aiškių ribų. Pacientei pasireiškė kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, buvo pradėta taikyti dirbtinė plaučių ventiliacija. Atliktas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas, diagnozuotas plaučių uždegimas, pasėlyje iš endotrachė- jinio aspirato išaugo *Acinetobacter baumannii* (jautrus tik kolistinui) ir *Staphylococcus aureus* (jautrus oksacilinui). Taikytas gydymas: infuzoterapija, sedacija, analgetikai, en- terinis maitinimas, albuminas, antibiotikoterapija, eritrocitų masės transfuzijos, elektrolitų disbalanso korekcija. Hiperlip- idemijai gydyti atliktos dvi plazmaferezės. Kraujo plazma plazmaferezės metu buvo ryškiai lipeminė (1 paveikslas). Taip pat skirtas insulinas (palaikant optimalų gliukozės kiekį kraujyje) ir heparinas (stebint krešumo rodiklius) automatinė švirkštine pompa. Gydymo eigoje pacientės būklė stabi- lizavosi ir pradėjo gerėti: sumažėjo TG kiekis, uždegimo žymenų kiekis. Koreguota pasireiškusi anemija, hipokale- mija, hipernatremija, hiperosmoliariškumas, kontroliuota glikemija (insulinas pradėtas leisti po oda). Normalizavusis plaučių funkcijai pacientė atjungta nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos (ji truko iš viso 13 dienų). Tolesniam gydymui perkelta į endokrinologijos skyrių ir, esant visiškai stabiliai būklei, išleista į namus. Rekomenduotas gydymas: hipo- lipideminė dieta, lipidų kiekį kraujyje mažinantys vaistai, insulinas (bendra paros dozė 24 VV), genetiniai tyrimai dėl šeiminių hiperlipidemijos. Galutinė diagnozė: ūminis hiper- lipideminis pankreatitas. Gryna hipertriacilglicerolemija.

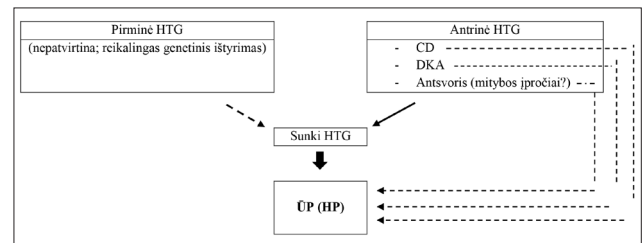


1 paveikslas. Kraujo plazma plazmaferezės metu

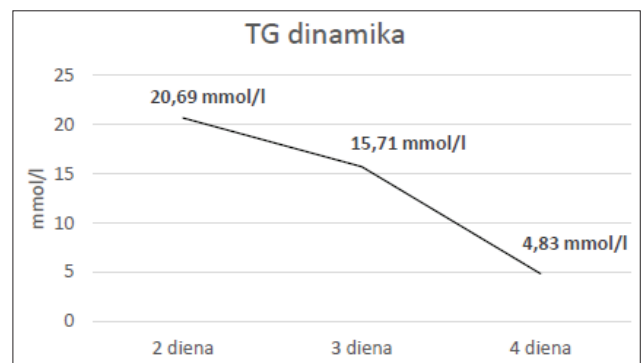
Acinetobacter baumannii ir *Staphylococcus aureus* sukelta pneumonija. Ūminis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas. Cukrinis diabetas, 2 tipo, dekompenzuotas. Acidozė. Hipo- kalemija. Hiperosmoliariškumas ir hipernatremija. Antrinė anemija. Pacientė iš viso ligoninėje buvo gydoma 23 dienas, intensyviosios terapijos skyriuje – 19 dienų.

Diskusija

HTG sudaro 7-10 proc. iš visų ŪP priežasčių, tuo tarpu ŪP dažnis tarp pacientų, kuriems yra HTG, yra 14 proc. [15-16]. HTG diagnozuojama, kai TG kiekis kraujyje yra $>1,69$ mmol/l (150 mg/dL), sunki – daugiau kaip 22,6 mmol/l (2000 mg/dL) [19]. Vien pirminė HTG (šeiminė, genetiškai nustatyta) yra reta HP priežastis [17-18]. HP savarankiškai gali sukelti I dislipidemijos tipas (šeiminė chilomikronemija; paveldima autosominiu recesyviniu būdu) pagal Fredrickson'o klasifikaciją (HTG - dėl lipoproteinlipazės ir apoli- poproteino C-II defekto), kuris dažniausiai diagnozuojamas ankstyvoje vaikystėje ir yra labai retas (1/1000000). Disli- pidemijos IV tipas (šeiminė HTG; paveldima autosominiu dominantiniu būdu), kuris yra dažniausiai iš visų šeiminių dislipidemijų (1/100), vyresniame amžiuje gali manifestuoti sunkia HTG ar ŪP, kai kartu yra bent vienas antrinę HTG sukeliantis priežastinis veiksnys [9, 14]. Antrinę HTG su- keliančios priežastys yra alkoholio vartojimas, nutukimas, nekontroliuojamas CD, hipotirozė, nėštumas, vartojami vais-



2 paveikslas. Klinikinio atvejo – ŪP (HP) galimas patogenezinis mechanizmas



3 paveikslas. TG dinamika kraujyje 2-4 gydymosi dieną

1 lentelė. Laboratorinių kraujo tyrimų rezultatai (nuo guldymo pradžios iki gydymo intensyviosios terapijos skyriuje pabaigos)

Tyrimai	Gydymosi dienos (D) nuo guldymo pradžios iki gydymo intensyviosios terapijos skyriuje pabaigos												
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D9	D11	D13	D14	D17	D20
Hb (g/l)	174	122	91	80	78	106				95			
Hct (%)	38,8	30,2	27,9	24,5	22,1	30,3							
Trombocitai (x10 ⁹ /l)	322	239			197					208			
Leukocitai (x10 ⁹ /l)	10,38	8,37			10,44	11,80				9,47			
Neutrofilai (x10 ⁹ /l)	7,14	7,24								6,8			
K (mmol/l)		3,8	4,5	3,6	3,6	4,0	3,4	4,0	5,2	3,8	4,2	3,8	
Na (mmol/l)		139	148	146	149	151	151	149	149	143	138	138	
Ca (mmol/l)		2,05	2,12	2,14	2,23	2,43	2,31	2,28					
Urea (mmol/l)	<7,0	2,6	2,4	2,5			4,9	4,6					
Kreatininas (μmol/l)	<90	74,0	57,6	57,8			65,0	85,3	108,2				75,3
ALT (U/l)	<60	<30	15	17				49					
AST (U/l)	<30	20	32	27				32					
LDH (U/l)	198												
Albuminas (g/l)		35					26	34				34	
CRB (mg/l)	415,79	405,57	271,69	256,19			166,72	255,59	229,20		116,28	44,94	19,42
PCT (ng/ml)		0,924	0,543	0,362	0,283	0,191	0,161	0,251	0,240		0,469	0,265	
Alfa amilazė (U/l)	672	407	105	63				22					
Lipazė (U/l)	824	765	212	128				91					
Bendras cholesterolis (mmol/l)		18,26	15,16	14,07			10,37	6,78		4,98		5,87	
DTL (mmol/l)		0,52						0,52		0,69		0,77	
MTL (mmol/l)		2,0						3,81			3,37	3,65	
Trigliceridai (mmol/l)		20,69	15,71	4,83			4,61	4,57			3,02	4,48	
Gliukozė (mmol/l)	17,28	9,25-10,55	8,01-10,05	4,19-11,80	6,96-10,37	7,67-10,24	7,24-10,07	8,86-12,54	4,13-9,60	5,11-7,42	6,13-8,99	5,50-8,22	5,79-7,79

2 lentelė. Kraujo dujų tyrimų rezultatai

Tyrimai	Gydymosi dienos (D) nuo guldymo pradžios (intensyviosios terapijos skyriuje)							
	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	
pH	7,050	7,202	7,436	7,470	7,595	7,595	7,469	
pO ₂ (mmHg)	48,6	183	131	119,3	109	123	125	
pCO ₂ (mmHg)	17,7	28,1	35,6	40,1	34,7	35,7	41,2	
BE (mmol/l)	-25,6	-16,9	-0,3	5,5	12,2	13,0	13,5	
Osmoliariškumas (mosm/kg)	294,1	298,3	294,9	306,6	305,3	304,8	299,1	

tai (beta adrenoblokatoriai, propofolis, tiazidiniai diuretikai, priešvirusiniai vaistai, estrogeniniai preparatai, klomifenas, olanzapinas, mirtazapinas, valproinė rūgštis) [14, 16, 19-21]. Kaip nurodo kai kurie autoriai, dekompenzuotas CD yra dažniausia antrinės HTG priežastis. 1 tipo CD atveju lipoproteinlipazė mažiau TG konvertuoja į riebiasias rūgštis dėl insulino trūkumo, ir dėl to galima HTG. 2 tipo CD metu prie HTG patogenezės prisideda ir atsparumas insulinui, dėl ko didėja TG gamyba ir sumažėja jų klirensas. Diabetinė ketoacidozė gali būti savarankiškas HTG rizikos veiksnys [14].

Slenkstinis TG kiekis kraujyje, kuris sukelia ŪP, nėra tiksliai žinomas, bet galioja bendra taisyklė „kuo didesnis TG kiekis, tuo didesnė ŪP rizika“ [15]. Dažniausiai literatūroje HP apibrėžiamas, kai TG kiekis kraujyje yra daugiau kaip 11,3 mmol/l (1000 mg/dL). Remiantis sisteminė apžvalga, į kurią įtraukti 34 tyrimai su 1340 pacientais, kuriems diagnozuotas HP, vidutinis TG kiekis kraujyje siekė 29,99 mmol/l (2654 mg/dl). Šie rezultatai sustiprina prielaidą, kad slenkstinė HTG, kuri sukelia HP yra >11,3 mmol/l, tuo tarpu nedidelis TG padidėjimas (iki 3,3-4,5 mmol/l) yra dažnai nustatomas esant ŪP dėl kitų priežasčių [16]. ŪP dažnis esant TG >11,3 mmol/l yra 5 proc., kai > 22,6 mmol/l – nuo 10 iki 20 proc. [19].

Esant HTG formuojasi chilomikronai ir kraujo serumo spalva tampa panaši į pieno [14]. Lipeminiis kraujo mėginys gali padėti įtarti HP pacientams, kurie į skubios pagalbos skyrių kreipiasi skųsdamiesi pilvo skausmu (autorių duomenimis, maždaug pusei pacientų atvykus į gydymo įstaigą su HP imant kraujo mėginį randamas į „pieną panašus“ kraujas) [22]. Reikia pabrėžti, kad vertinant lipidogramą pankreatito (sukelto ne dėl HTG) atveju, galimas bendro cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas, kuris neturėtų būti sumaišytas su itin dideliu TG kiekiu HP metu. Kai yra sunki HTG, taip

pat galimos tyrimų paklaidos: tariamai normalūs ar maži elektrolitų kiekiai, mažas gliukozės kiekis (aprašyti keli atvejai, kai DKA gydymas pradėtas per vėlai dėl pseudo-normoglikemijos), santykinai mažas amilazės aktyvumas kraujyje ir šlapime (reikia skaičiuoti amilazės/kreatinino santykį, kuris yra tikslesnis rodmuo esant HTG) [23]. Nors nėra patvirtintų rekomendacijų dėl lipazės aktyvumo rodmens didesnės reikšmės esant HP, kai kurie autoriai nurodo, kad lipazės aktyvumas yra specifiškesnis ir jautresnis rodmuo negu amilazės aktyvumas ŪP metu [14].

Gali kilti klausimas, kurio pankreatito eiga yra sunkesnė: HP ar ŪP sukulto dėl kitų priežasčių? Deja, šiuo metu trūksta patikimų įrodymų, tačiau, remiantis turimais duomenimis, galima daryti išvadą, kad HTG, lyginant su kitomis priežastimis, sukelia sunkesnės eigos ŪP, taip pat tikėtinas didesnis inkstų funkcijos nepakankamumo, šoko, infekcijų ir mirties dažnis [24]. Mūsų gydytos pacientės mirties rizika apskaičiuota pagal APACHE II ir RANSON skales: atitinkamai siekė 12 proc. ir 15 proc. Ligonės bendra būklė gydymosi intensyviosios terapijos skyriuje buvo stabili (be šoko, daugiorganų pažeidimo), nors infekcinių komplikacijų (plaučių uždegimo su kvėpavimo funkcijos nepakankamumu) išvengti nepavyko.

HP patogenezė nėra tiksliai žinoma. Labiausiai pripažinta teorija, teigianti, kad pertekliniai TG yra hidrolizuojami pankreatinės lipazės ir taip susidaro didelė laisvųjų riebiųjų rūgščių koncentracija. Kai viršijama plazmos albumino geba sujungti riebiasias rūgštis, jos sudaro mieceles, kurios, veikdamos kaip detergentai, atakuoja trombocitus, kraujagyslių endotelį, kasos egzokrinines ląsteles. Dėl kapiliarų obstrukcijos susidaro lokali išemija, acidozė (kuri dar labiau padidina riebiųjų rūgščių toksiškumą), aktyvuojama uždegiminė kaskada. Kasos kapiliarų išemija galimai sukeliamą

3 lentelė. Intensyviojoje terapijoje dažnai naudojami vaistai, kurių reiktų vengti ar vartoti atsargiai esant HP (HP kartu su CD) metu

* Parengta remiantis vaistinių preparatų charakteristikomis

Vaistas	HP	HP kartu su CD	Rekomendacija
	Specialūs išpėjimai / Nepageidaujamas poveikis	Kontraindikacijos/ Nepageidaujamas poveikis	
Propofolis	Ypač atsargiai reikia vartoti pacientams, kurių riebalų metabolizmas sutrikęs. Pacientą pradėjus gydyti intensyviosios terapijos skyriuje, po 3 parų reikia pradėti sekti lipidų koncentraciją		Sedacijai rinktis kitus vaistus
Beta adrenoblokatoriai	Lipidų metabolizmo pakitimai (trigliceridų ir cholesterolio koncentracijų pokyčiai kraujyje)	Negali būti vartojami esant metabolinei acidozei CD metu (DKA)	Rinktis kardioselektyvius preparatus, jei reikia juos skirti; rinktis kitus vaistus jei ŪP yra kartu su CD ir DKA
Atipiniai neuroleptikai (ypač olanzapinas)	Lipidų metabolizmo pakitimai (trigliceridų ir cholesterolio koncentracijų pokyčiai kraujyje)	Dėl padidėjusio atsparumo insulinui gali didinti gliukozės kiekį kraujyje	Rinktis tipinius neuroleptikus (pvz. haloperidolį)

ir/ar dėl padidėjusio chilomikronų kiekio ir didesnio kraujo klampumo [14]. Tai patvirtina keli eksperimentiniai tyrimai, kurių metu laisvasias riebiąsias rūgštis švirkšiant į izoliuotą šuns kasos audinį sukelta edema ir hemoragijos [16, 25-26]. Publikuoti tyrimo duomenys, kurio autoriai kinų populiacijoje nustatė specifiskus genus, kurių mutacija (cistinės fibrozės transmembraninio laidumo regulatoriaus baltymo geno mutacija ir tumoro nekrozės faktoriaus aktyvatoriaus polimorfizmas) yra nepriklausomas HP rizikos veiksnys. Tad, galima daryti išvadą, kad reikalingi tolimesni tyrimai siekiant išsiaiškinti HP patogenezinius mechanizmus ir juos pritaikant gydymui ateityje [27].

Mūsų pristatomame atvejuje pacientė, tikėtina, turėjo mišrų patogenezinį mechanizmą, sukėlusį pankreatitą (2 paveikslas). 2 tipo CD (nustatytas pirmą kartą gyvenime), DKA ir HTG – trys rizikos veiksniai, iš kurių kiekvienas atskirai gali sukelti ŪP. Mūsų pacientė neigė CD. DKA šiai pacientei buvo pradinė CD klinikinė išraiška. Nors DKA daug dažniau pasitaiko sergantiesiems 1 tipo CD (apie 60-70 proc. visų DKA atvejų), sergant 2 tipo CD tai yra taip pat gana dažna komplikacija, ir, kai kurių autorių duomenimis, 27 proc. pacientų, kuriems yra DKA, yra naujai diagnozuojamas diabetas [28]. 2 tipo CD metu dėl sumažėjusio insulino kiekio ar atsparumo insulinui TG kiekis padidėja dėl kelių mechanizmų: sumažėjusio lipolizės slopinimo adipocituose ir padidėjusio laisvųjų riebiųjų rūgščių srauto į kepenis; padidėjusio labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) ir TG gamybos kepenyse; sumažėjusio lipoproteinlipazės aktyvumo ir dėl to sumažėjusios LMTL konversijos į mažo tankio lipoproteinus (MTL); pakitusios LMTL struktūros dėl padidėjusio cholesterolio esterio pernešimo baltymo aktyvumo. Mūsų atveju CD kartu su DKA patvirtina insulino deficitą pacientei, nes DKA pasižymi absoliučiu ar reliatyviu insulino deficitu ir apibūdinama šia triada: hiperglikemija, metabolinė acidozė, ketonemija. DKA nutukusiems 2 tipo CD sergantiems pacientams dažnai pasireiškia kartu HTG dėl minėto insulino deficito ir antsvorio. Klinikinėje praktikoje, remiantis pranešimų duomenimis, gydant DKA svarbu atminti, kad: DKA, ypač esant ryškiai acidozei, dažnai pasireiškia kartu su pilvo skausmu be chirurginės patologijos; tačiau apie 15 proc. pacientų, kuriems yra DKA, diagnozuojamas ŪP, ypač kai DKA yra kartu su HTG (TG kiekis gali būti santykinai nedidelis), nes kaip manoma, jie yra vieni iš svarbiausių kasos uždegimo rizikos veiksnių (po alkoholio ir tulžies akmenų) [21]. Galima daryti prielaidą, kad šiuo atveju komplikuotas CD yra pagrindinė priežastis, sukėlusį antrinę HTG (kiti svarbūs rizikos veiksniai, išskyrus nedidelį antsvorį, nebuvo nustatyti). Apie pirminę HTG duomenų neturėjome (lipidograma pacientei anksčiau nebuvo daryta, šeiminę anamnezę ji neigia). Mūsų pacientei nustatyta sunki

HTG, tikėtina, sukelta ir kartu esamos šeiminės HTG. Jai patvirtinti reikalinga atlikti genetinius tyrimus (išrašant į namus tai buvo numatyta tolimesniame priežiūros plane).

Nėra tiksliai apibrėžto HP gydymo. Literatūroje (daugiausia remiantis aprašytais klinikiniais atvejais) HP gydymas apima įprastas ŪP terapines priemones kartu su insulino ir/ar heparino infuzija, plazmafereze ar hemodiafiltracija, siekiant kaip įmanoma greičiau sumažinti TG kiekį kraujyje [14, 16, 30]. Insulinas (tiesioginis poveikis) ir heparinas (atpalaiduoja lipoproteinlipazę iš kraujagyslių endotelio ląstelių) padidina lipoproteinlipazės aktyvumą ir taip padeda normalizuoti padidėjusį TG kiekį. Insulinas, remiantis turimais įrodymais, yra veiksminga priemonė gydant ne tik pacientus, kuriems yra HP kartu su CD, bet taip pat ir pacientams, kurie CD neserga [30]. Gydymas insulinu turėtų būti pasirenkamas ir tais atvejais, kada nėra galimybių atlikti plazmaferezę ar ji yra negalima. Įprasta rekomenduojama gydymo schema yra 0,1-0,3 VV/kg/val. trumpo veikimo insulino pastovia infuzija palaikant gliukozės kiekį kraujyje 8,3-11,1 mmol/l ribose [19]. Duomenų, susijusių su heparino naudojimu, yra mažiau ir jie prieštaringi, nes manoma, kad didesnis lipoproteinlipazės „atpalaidavimas“ iš endotelio ląstelių gali padidinti jos degradaciją kepenyse ir sumažinti bendrą jos kiekį [31]. Todėl monoterapija heparinu nerekomenduojama ir įtraukti jį į gydymo schemą reiktų kartu su insulinu, kuris, aktyvindamas lipoproteinlipazę, tikėtina apsaugo ją nuo metabolizmo [14, 32]. Literatūros duomenimis, nėra atlikta tyrimų, kuriais remiantis būtų galima rinktis heparino skyrimo būdą. Keli publikuoti atvejai nurodo įvairias schemas: injekcija į veną ar po oda po 5000 VV du kartus per dieną, pastovi intraveninė infuzija nuo 420 iki 1300 VV, ar mažos molekulinės masės heparinas [33]. Mūsų atveju pacientei skirtas gydymas insulinu ir heparinas automatinė švirkštimo pompa: insulinas nuo 1 iki 7 VV/val., heparinas 600 VV/val.

Veiksmingiausia priemonė mažinant TG kiekį kraujyje yra plazmaferezė. 1978 m. pirmą kartą aprašytas HTG gydymas šiuo metodu [34]. Nors aiškių įrodymų, kad būtų mažesnis mirštamumas taikant plazmaferezę nuo HP nėra, daugelis šaltinių ją nurodo kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodą (III įrodymų lygmuo, Amerikos aferezės draugija). Manoma, kad plazmaferezė be TG eliminavimo iš kraujo gali turėti papildomos naudos: pašalinti su ŪP patogenezė susijusias proteazes, padidinti jautrumą insulinui ir pagerinti glikemijos kontrolę [14]. Ją rekomenduojama atlikti kiek įmanoma anksčiau nuo hospitalizacijos pradžios, siekiant sumažinti TG kiekį kraujyje iki <5,65 mmol/l. Remiantis aprašytais atvejais, gali prireikti nuo vienos iki kelių procedūrų (anksti atlikta viena plazmaferezė gali sumažinti TG kiekį 65-70 proc.) [24, 35-38]. Mūsų atveju pacientei buvo atliktos dvi plazmaferezės (trečią dieną nuo hospitalizacijos

pradžios ir per antrą parą patvirtinus HP diagnozę). Taikant kompleksines priemones mums pavyko sumažinti TG iki pageidaujamo lygio kraujyje per 48 val. TG dinamika: 20,69 mmol (2 diena) - 15,71 mmol/l (trečia diena) - 4,83 mmol/l (ketvirta diena) (3 paveikslas). Sėkmingai koregavome ir kitus rizikos veiksnius: nuo gydymo pradžios intensyvosios terapijos skyriuje šarmų-rūgščių pusiausvyra tapo normali per 48 val., po 24 val. - ketonų šlapime pėdsakai, pasiekta tikslinė glikemija, kuri vėliau palaikyta rekomenduojamose ribose (1, 2 lentelės).

Atkreiptinas dėmesys, kad gydant pacientus, sergančius HP (HP kartu su CD), reiktų vengti kai kurių vaistų, kurie dažnai yra naudojami intensyviojoje terapijoje ir gali turėti įtakos TG (cholesterolio) ir gliukozės kiekiui kraujyje (3 lentelė). Sedacijai neturėtų būti skiriamas propofolis: riebalinė šio vaistinio preparato emulsija gali padidinti TG kiekį ir bendrą cholesterolį (beje, propofolio charakteristikų santrauka nurodo, kad po 2 gydymo šiuo vaistu intensyvosios terapijos skyriuje dienų būtina tirti riebalų koncentraciją visiems pacientams). Vartojant beta adrenoblokatorius, ypač neselektyvius, galimi lipidų metabolizmo sutrikimai (šie vaistai yra vieni iš antrinės HTG rizikos veiksnių), taip pat jie negali būti vartojami esant metabolinei acidozei (sergant CD). Jei reikia juos skirti, tada geriau rinktis kardioselektyvius beta adrenoreceptorių antagonistus. Esant ūmiems psichikos sutrikimams (delyriui), kurie gali būti dažni, jei alkoholis yra tarp kasos uždegimą sukėlusių rizikos veiksnių, tiek HP, tiek HP su CD metu reiktų vengti atipinių neuroleptikų (ypač olanzapino) dėl šių vaistų poveikio lipidų ir gliukozės apykaitai.

Ilgalaikiai gydymo tikslai mūsų pristatytos pacientės atveju turėtų apimti antrinę pankreatito profilaktiką, užtikrinant optimalų lipidų (ypač TG) kiekį kraujyje dieta ir vaistais (teikiant pirmenybę fibratams) bei gerą CD kontrolę. Nepavykus pasiekti tikslių lipidogramos rodiklių minėtomis priemonėmis, kaip nurodo kai kurie šaltiniai, gali būti atliekamos protarpinės plazmaferezės [38]. Palaikyti TG kiekį kraujyje kuo arčiau siektinų rodiklių taip pat svarbu ir dėl to, nes nustatytas ryšys tarp HTG ir cholesterolinių tulžies akmenų susidarymo (80 proc. visų tulžies akmenų), ir tai gali turėti didelę reikšmę tiek ūmaus, tiek lėtinio pankreatito patogenezėi [28].

Išvados

HTG yra trečia pagal dažnumą ŪP pankreatito priežastis. Išskiriamos pirminė (šeiminė) ir antrinė HTG. HP paprastai sukelia sunki HTG (>11,3 mmol/l), kurios etiologija daugeliu atveju yra mišri (pirminė ir bent viena antrinės HTG priežastis). HP eiga gali būti sunkesnė negu kitos kilmės ŪP ir ankstyvas kompleksinių priemonių taikymas, apimantis

greitą TG kiekio sumažinimą iki <5,65 mmol/l ir antrinių HTG priežasčių kontrolę, gali padėti išvengti gyvybei grėsmingų kasos uždegimo komplikacijų. Labai svarbi yra antrinė profilaktika, skiriant ypatingą dėmesį optimaliai rizikos veiksnių kontrolei.

Literatūra

1. Singla A, Csikesz NG, Simons JP, Li YF, Ng SC, Tseng JF. et al. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998–2006. *HPB (Oxford)* 2009;11:391–7. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00072.x>
2. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323–30. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>
3. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, Gabbriellini A, Castoldi L, Costamagna G, De Rai P. et al. Prospective survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. *Dig Liver Dis.* 2004;36(3):205–211. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2003.11.027>
4. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400–1415. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
6. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>
7. Greenberg JA, Hsu J, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N. et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016;59:128–140. <https://doi.org/10.1503/cjs.015015>
8. Gan SL, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a case-based review. *World J Gastroenterol* 2006;12(44):7197–7202. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i44.7197>
9. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(1):54–62. <https://doi.org/10.1097/00004836-200301000-00016>
10. Anderson F, Mbatha SZ, Thomson SR. The early management of pancreatitis associated with hypertriglyceridemia. *S Afr J Surg* 2011;49:82–4.
11. Bae JH, Baek SH, Choi HS, Cho KR, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Kee CS. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases. *Korean J Gas-*

- troenterol 2005 Dec;46(6):475-80.
12. Fernandez R, Misra R, Nalini R. et al. Characteristics of patients with ketosis-prone diabetes (KPD) presenting with acute pancreatitis: implications for the natural history and etiology of a KPD subgroup. *Endocr Pract* 19: 243-251, 2013. <https://doi.org/10.4158/EP12287.OR>
 13. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL. et al. Long term follow up of patients with acute hypertriglyceridemia induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:472-5. <https://doi.org/10.1097/00004836-200204000-00020>
 14. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L. et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-91. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.27>
 15. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014 Oct;25(8):689-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.08.008>
 16. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatol* 2016 Jul-Aug;16(4):469-76. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.011>
 17. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol* 2009;9:252-7. <https://doi.org/10.1159/000212091>
 18. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x>
 19. Chaudhary A, Iqbal U, Anwar H, Siddiqui HU, Alvi M. Acute pancreatitis secondary to severe hypertriglyceridemia: management of severe hypertriglyceridemia in emergency setting. *Gastroenterology Res* 2017 Jun;10(3):190-192. <https://doi.org/10.14740/gr762e>
 20. Balachandra S, Virlos IT, King NK. et al. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2006;60:156-9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00645.x>
 21. Albai O, Roman D, Frandes M. Hypertriglyceridemia, an important and independent risk factor for acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Apr 13;13:515-522. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S134560>
 22. Minhas J, Thakkar D, Dargin J. Hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *J Emerg Med* 2017 Mar;52(3):89-90. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.10.018>
 23. Fujishiro M, Horita A, Nakagawara H, Mawatari T, Kishigami Y, Tominaga Y, Moriyama M, Ishihara H. Severe hypertriglyceridemia possibly masked acute pancreatitis and led to a difficult diagnosis in an obese patient with ketoacidosis onset type 2 diabetes. *Intern Med* 2017 Oct 1;56(19):2611-2616. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8474-16>
 24. Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C. Severe hypertriglyceridemia related acute pancreatitis. *Ther Apher Dial* 2013 Apr;17(2):130-7. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12008>
 25. Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969;15:117-54.
 26. Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977;82:60-7.
 27. Chang YT, Chang MC, Su TC. 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;54:131-8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.093492>
 28. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med*. 1996;101(1):19-24. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00076-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00076-9)
 29. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497e504.
 30. Mikhail N, Trivedi K, Page C. et al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med* 2005;23:415-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2005.02.036>
 31. Nasstrom B, Olivecrona G, Olivecrona T. et al. Lipoprotein lipase during continuous heparin infusion: tissue stores become partially depleted. *J Lab Clin Med* 2001;138:206-13. <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.117666>
 32. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2969-2989. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3213>
 33. Cole RP. Heparin treatment for severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 2009 Aug 10;169(15):1439-41. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.221>
 34. Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG. et al. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet* 1978;1:1368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92450-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92450-9)
 35. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N. et al. 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;25:83-177. <https://doi.org/10.1002/jca.20240>

36. Kohli RS, Bleibel W, Shetty A, Dhanjal U. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis with ARDS. *Dig Dis Sci* 2006;51(12):2287-2291.
<https://doi.org/10.1007/s10620-006-9315-x>
37. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Plasma exchange in severe hypertriglyceridemia a clinical study. *Transfus Apher Sci* 2006;34(3):253-257.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2005.11.009>
38. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996;13(1):96-99.
<https://doi.org/10.1097/00006676-199607000-00013>

CLINICAL CASE: HYPERLIPIDEMIC PANCREATITIS

A. Gintautas, T. Janušonis, R. Paškevičiūtė

Key words: hyperlipidaemia, pancreatitis, diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, plasmapheresis.

Summary

Hyperlipidemic pancreatitis (HP) is diagnosed when there is very high level of blood triglycerides (TG) and there are no other

possible causes of the acute pancreatitis (AP). We present a clinical case of HP which was diagnosed together with diabetic ketoacidosis (DKA) and type 2 diabetes mellitus (DM) in 39 years old woman. Diagnosis of DM was issued for the first time, i.e. DKA was the initial manifestation of diabetes mellitus. The performed test confirmed diagnosis of the AP, and also the severe hypertriglyceridemia (HTG) (20.69 mmol/l) was found. With the usual therapy of the AP and the complex therapy of the HP (plasmapheresis and the continuous insulin and heparin infusion we achieved a decrease in blood TG level to the optimal one in two days. The general patient's status was stable during the stay in the intensive care unit, however there were infectious complications. The patient was discharged after 23 days of treatment in the hospital (the further care plan under specialists' control was recommended and the importance or risk factors management was highlighted).

Correspondence to: armantasg@gmail.com

Gauta 2017-11-06