



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123

## ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

О.В. Цыганкова<sup>1,2</sup>, Н.В. Ожиганова<sup>1</sup>, В.В. Кашталап<sup>3,4</sup>, С.С. Байрамова<sup>1</sup>, Л.Д. Латынцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

### Основные положения

- Статья актуализирует возможность причинно-следственной связи гипертриглицеридемии и острого панкреатита на примере современных научных данных и собственного клинического наблюдения.

### Резюме

Острый панкреатит (ОП) – одна из основных причин госпитализаций по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, уступающая лишь острому аппендициту. Несмотря на совершенствование методов лечения, летальность от ОП и связанных с ним осложнений до сих пор остается на высоком уровне. Гипертриглицеридемия (гиперТГ) является недооцененной причиной ОП и составляет около 10% среди других этиологических факторов. Своевременная диагностика гиперТГ, индивидуальный подход и подбор адекватной липидснижающей терапии позволяют снизить риски развития ОП и/или предотвратить рецидивы. В статье приводится клиническое наблюдение за пациентом с рецидивирующим течением панкреатита на фоне гиперТГ. Несмотря на высокие уровни триглицеридов и ежегодные госпитализации по поводу повторных эпизодов панкреатита, длительное время должного внимания основному этиологическому фактору не уделялось. Следовательно, не назначалась липидмодифицирующая терапия и не соблюдались диетические рекомендации, в том числе исключение употребления алкогольных напитков, что привело к структурным изменениям в поджелудочной железе (псевдокисте) и прогрессированию сахарного диабета за счет панкреатогенного компонента.

**Ключевые слова** Гипертриглицеридемия • Панкреатит • Сахарный диабет

*Поступила в редакцию: 08.06.2020; поступила после доработки: 16.07.2020; принята к печати: 19.08.2020*

## HYPERTRIGLYCERIDEMIA AS A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF MODERN MEDICINE

O.V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, N.V. Ozhiganova<sup>1</sup>, V.V. Kashtalap<sup>3,4</sup>, S.S. Bayramova<sup>1</sup>, L.D. Latyntseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1, Borisa Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation, 630089; <sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospect 52, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; <sup>3</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029

**Для корреспонденции:** Оксана Васильевна Цыганкова, oksana\_c.nsk@mail.ru; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

**Corresponding author:** Oksana V. Tsygankova, oksana\_c.nsk@mail.ru, 175/1, Borisa Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

**Highlights**

- The article summarizes the evidence on the causal relationship of hypertriglyceridemia with acute pancreatitis and presents a clinical case of managing a patient with recurrent pancreatitis and hypertriglyceridemia

**Abstract**

Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal causes for hospitalization after acute appendicitis. Despite recent advances in the treatment methods, mortality from acute pancreatitis and its complications remains high. Hypertriglyceridemia is an underestimated cause of acute pancreatitis, accounting for 10% among other etiological factors. Timely diagnosis of hypertriglyceridemia, a personalized approach, and the selection of adequate lipid-lowering therapy allow reducing the risk of developing and/or preventing recurrent acute pancreatitis. The article presents the clinical case of a patient with recurrent pancreatitis and hypertriglyceridemia. Despite high levels of triglycerides and annual hospitalizations for recurrent pancreatitis, the patient has not received optimal treatment for a long time. Therefore, lipid-modifying therapy has not been prescribed and none dietary recommendations have been suggested, including the exclusion of alcoholic beverages. Structural changes in the pancreas (the formation of pseudocysts) and the progression of pancreatogenic diabetes have developed.

**Keywords**

Hypertriglyceridemia • Pancreatitis • Diabetes

*Received: 08.06.2020; received in revised form: 16.07.2020; accepted: 19.08.2020*

**Список сокращений**

гиперТГ	– гипертриглицеридемия	ОП	– острый панкреатит
ЛПЛ	– липопротеинлипаза	СД	– сахарный диабет
ЛВП	– липопротеины высокой плотности	ТГ	– триглицериды
ЛНП	– липопротеины низкой плотности	ХМ	– хиломикрон
ЛОНП	– липопротеины очень низкой плотности		

**Актуальность**

Острый панкреатит (ОП) представляет собой асептическое воспаление или некроз поджелудочной железы, является острой хирургической патологией и требует незамедлительных лечебных мероприятий. Тяжелые формы ОП связаны с местными и системными осложнениями, такими как сепсис и полиорганная недостаточность [1]. Также исходом данного заболевания могут стать некроз, инфекции, абсцессы и псевдокисты. Этиология ОП зачастую мультифакториальна, однако желчекаменная болезнь и чрезмерное употребление алкоголя – наиболее частые причины его развития и составляют 40–70 и 25–35% случаев соответственно [2]. На долю гипертриглицеридассоциированных ОП приходится, по разным данным, около 10% случаев [3]. В российских клинических рекомендациях по ОП указан ряд этиологических причин, среди которых аллергические, аутоиммунные и другие заболевания, однако о высоком уровне триглицеридов (ТГ), несмотря на достаточную распространенность и высокую клиническую значимость этого состояния, не сообщается [4].

Согласно руководству Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий 2019 г., риск

возникновения панкреатита повышается при концентрации ТГ >5 ммоль/л (440 мг/дл) и коррелирует с их дальнейшим повышением в плазме. Примечательно, что не только частота возникновения рецидивов ОП, но и степень их тяжести напрямую зависят от уровня ТГ [3, 5]. Таким образом, особого внимания требуют пациенты со значительным повышением уровня ТГ, которое может быть обусловлено генетическим дефектом их обмена. В ретроспективном исследовании пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (гиперТГ) (ТГ >1 000 мг/дл, или >11 ммоль/л) частота развития ОП составила 20% [6].

По данным российского исследования PROMETHEUS 2015 г. (Prevalence Of Mixed dyslipidemia and severe hyperTriglyceridemia in the Russian population, «Распространенность смешанной дислипидемии и тяжелой формы триглицеридемии в российской популяции»), гиперТГ (ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л) встречается практически у трети российского населения (29,2%). Смешанная дислипидемия с уровнями ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, общего холестерина  $\geq 5,2$  ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП)  $\geq 3,4$  ммоль/л выявлена в 19% случаев [7].

Триглицериды представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. Они поступают в организм с пищей в виде хиломикрон (ХМ) и синтезируются в печени в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). При поступлении липопротеинов и ХМ из капилляров в жировую или мышечную ткань под воздействием липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит их гидролиз в свободные жирные кислоты [8]. Общепринятой классификации гиперТГ не существует. В руководстве АСС/АНА 2018 г. повышение уровня ТГ классифицируют как умеренное при значениях 1,7–5,6 ммоль/л (150–499 мг/дл) и выраженное – при  $>5,6$  ммоль/л ( $>500$  мг/дл) [9]. Эксперты NCEP АТР III (2002 г.) выделяют легкую гиперТГ – 1,7–2,3 ммоль/л (150–199 мг/дл), умеренную – 2,3–5,6 ммоль/л (200–499 мг/дл) и выраженную –  $\geq 5,6$  ммоль/л ( $\geq 500$  мг/дл) [10]. Интересно, что Европейское общество эндокринологов, а не кардиологов дополнительно выделяет очень выраженную гиперТГ, при которой уровень ТГ составляет  $\geq 2000$  мг/дл ( $\geq 22,4$  ммоль/л) [11].

Этиология гиперТГ может быть первичной и вторичной. Причины вторичной гиперТГ включают ожирение; чрезмерное употребление алкоголя, рафинированных углеводов, жиров; беременность (особенно последний триместр); гипотиреоз; нефротический синдром; сахарный диабет 2-го типа (СД); парапротеинемию; системную красную волчанку; холестази и прием некоторых лекарственных средств (кортикостероидов, пероральных эстрогенов, тамоксифена, тиазидных диуретиков, неселективных бета-блокаторов, ионообменных смол, аспарагиназы, ингибиторов протеиназ, антипсихотических препаратов второй генерации – кло- и оланзапина) [5]. Выраженная гиперТГ (ТГ  $>5,6$  ммоль/л) обычно носит первичный/семейный характер и связана с мутацией генов ЛПЛ, аполипопротеинов С2 и А5, *LMF1*, *GPIHBP1* и *GPD1* [3]. К основным нарушениям относят синдром семейной хиломикронемии, семейную комбинированную гиперлипидемию, дисбеталипопротеинемию, наследственную гипертриглицеридемию и семейную гиперТГ. Согласно классификации Фредриксона, это типы I, II b, III, IV и V.

В основе синдрома семейной хиломикронемии (I тип) лежит нарушение метаболизма ХМ, что приводит к накоплению ТГ в плазме. Этот тип дислипидемии является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене ЛПЛ на хромосоме 8. Фермент ЛПЛ и его кофактор – аполипопротеин С2 – действуют на просветную поверхность капиллярного эндотелия и ответственны за высвобождение свободных жирных кислот из ТГ в ХМ, полученных из пищи, и ЛОНП в печени [8, 12]. Пациенты с этой патологией имеют выраженную гиперТГ, более высокий риск панкреатита, но относительно небольшой риск развития атеросклероза. Однако ремнанты, образующиеся в про-

цессе гидролиза ХМ, могут быть атерогенными. У детей раннего возраста с очень высоким уровнем ТГ ( $<15$ – $200$  ммоль/л) и панкреатитами в анамнезе следует подозревать именно этот тип гиперТГ.

Семейная комбинированная гиперлипидемия (может проявиться в виде IIb или IV типов) является одной из наиболее распространенных причин генетической гиперлипидемии и встречается в 0,5–2% случаев. По данным литературы, не менее 35 генов вовлечены в развитие этой патологии, однако основные механизмы заключаются в избыточном производстве ЛОНП и аполипопротеина В-100 в печени, снижении поглощения жирных кислот жировой тканью и уменьшении клиренса остатков ХМ [12, 13]. Фенотипически может проявляться наличием эруптивных ксантом (рис. 1).

Дисбеталипопротеинемия (остаточная болезнь) – тип III по классификации Фредриксона – является редким аутосомным заболеванием с переменной пенетрантностью. Большинство случаев гомозиготны по изоформе аполипопротеин Е2. Развитие гиперТГ связано с нарушением захвата липопротеинов промежуточной плотности гепатоцитами, что ведет к выраженным гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Данный тип липидных нарушений является высокоатерогенным. К патогномичному признаку заболевания относят наличие пальмарных ксантом (отложение липидов в складках кожи) (рис. 2).

Семейная (эндогенная) гиперТГ (IV тип) имеет полигенную природу. В основе данной патологии лежит дефект генов, кодирующих ЛПЛ или ее кофактор – аполипопротеин С2. Характеризуется исключительно повышением уровня ЛОНП, которые содержат намного меньше ТГ, чем ХМ. Уровень ТГ находится в пределах 200–500 мг/дл (2,3–5,6 ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛВП) снижены [12, 13].



**Рисунок 1.** Эруптивные ксантомы кожи

**Примечание:** рис. 1 и 2 опубликованы с разрешения издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» [Н.Н. Потеев, В.Г. Акимов. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2016. 456 с.]

**Figure 1.** Eruptive xanthomas on the skin

**Note:** fig. 1 and 2 are published with the permission of the publishing group “GEOTAR-Media” [N.N. Potekaev, V.G. Akimov. Differential diagnosis and treatment of skin diseases. M.: “GEOTAR-Media”, 2016. 456 p.]

Наследственная гиперТГ (тип V) является аутосомно-доминантным заболеванием и составляет около 5% всех случаев дислипидемии. В основе этого типа нарушения лежит дефект гена аполипопротеина С2. Патогенетически проявляется чрезмерным производством печенью ЛОНП и нарушением катаболизма липопротеинов, богатых ТГ. Данный тип липидных нарушений характеризуется выраженной гиперТГ, представляет наибольшую опасность в отношении развития панкреатита и относительно мало атерогенен [12, 13].

Дифференциальный диагноз первичных и вторичных гиперТГ – достаточно сложная задача в повседневной клинической практике, особенно при отсутствии возможности ДНК-диагностики. Для фенотипирования гиперТГ можно использовать электрофорез липидов. Вторичные гиперТГ чаще всего бывают у больных с некомпенсированным СД 2-го типа, мужчин, злоупотребляющих алкоголем, и женщин с гипотиреозом, избыточным весом тела. Острый панкреатит наиболее часто встречается у пациентов с дислипидемией IV и V фенотипов. Как правило, это мужчины 40–50 лет с уровнем ТГ 5–11 ммоль/л, СД 2-го типа, абдоминальным ожирением, злоупотребляющие алкоголем [14].

Патогенез острого панкреатита при гиперТГ до конца не ясен. Возможны несколько механизмов развития. Богатые ТГ хиломикроны ухудшают кровообращение в капиллярах поджелудочной железы, вызывая ишемию и локальный ацидоз. С другой стороны, высвобождение большого количества свободных жирных кислот, образующихся при гидролизе ТГ панкреатической липазой, приводит к повреждению ацинарных клеток и капиллярного эпителия поджелудочной железы. Другим предполагаемым сценарием ОП при гиперТГ является высвобождение большого количества вазоконстриктора, тромбосана, и уменьшение секреции вазодилатора, простагландина, что способствует чрезмерному сокращению капиллярного русла и ухудшает микроциркуляцию поджелудочной железы [15]. Недостаточное внимание к гиперТГ как самостоятельному этиологическому фактору рецидивирующего панкреатита и, следовательно, терапевтическую инертность как хирургов, так и врачей-интернистов демонстрирует наше клиническое наблюдение.

### Клинический случай

Пациент П., 44 лет, в январе 2020 г. обратился в липидный центр Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (Новосибирск), куда направлен эндокринологом для подбора адекватной липидснижающей терапии. На момент приема предъявлял жалобы на дискомфорт в эпигастральной области, преимущественно после еды, боли в икроножных мышцах без четкой связи с физической нагрузкой и временем суток.

Из анамнеза известно, что в течение 15 лет беспокоят опоясывающие абдоминальные боли после приема алкоголя, жирной пищи. Впервые обратился к гастроэнтерологу в 2005 г. в связи с появлением желтушности кожных покровов; госпитализирован в инфекционное отделение, где были исключены вирусные гепатиты, желчекаменная болезнь и установлен диагноз «острый гепатит алиментарно-токсического генеза». В последующем периодически возобновлялся абдоминальный болевой синдром. Несмотря на неоднократный хилез при заборе крови и наличие гиперТГ, обследован не был. Спустя несколько месяцев после очередного употребления крепкого алкоголя поступил в хирургическое отделение с клиникой «острого живота», где диагностирован острый панкреатит тяжелой степени и, учитывая стойкую гипергликемию после купирования явлений ОП, и впервые выявлен СД 2-го типа. По данным биохимического анализа крови, гиперТГ – 45 ммоль/л, гиперхолестеринемия – 12 ммоль/л, гипергликемия до 15 ммоль/л, амилаза – 283 Ед/л (27–100). После стандартной консервативной терапии ОП и двух курсов плазмафереза, выполненных в связи с тяжестью основного заболевания, состояние пациента нормализовалось. В выписной справке из хирургического отделения нарушения липидного обмена в диагноз не вынесены. В связи с СД 2-го типа рекомендован прием гликлазида МВ в дозе 60 мг/сут.

В последующем при появлении абдоминальных болей ситуационно принимал ферментные препараты и гепатопротекторы с некоторым положительным клиническим эффектом. Несмотря на наличие гипергликемии, гиперТГ, гиперхолестеринемии, липид- и сахароснижающую терапию не получал. О наличии нарушений липидного обмена пациент не знал, не соблюдал диету и не ограничивал употребление крепких алкогольных напитков (до 700 мл водки одномоментно), в связи с чем 1–2 раза в год госпитализировался в хирургическое отделение с обострением панкреатита. Во время очередной госпитализации в 2015 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) верифицирована псевдокиста головки поджелудочной железы (2,7 × 4,1 × 3,0 см), которая была дренирована лапароскопическим доступом.



Рисунок 2. Плоские ксантомы ладоней  
Figure 2. Flat xanthomas in the palms

В 2017 г. стал отмечать повышенную потребность в жидкости, сухость во рту; прошел курс стационарного лечения в эндокринологическом отделении, где было назначено лечение: прием 22 Ед инсулина гларгина в 21:00, дополнительно ситуационно при гликемии более 10–12 ммоль/л – 2–4 Ед инсулина аспарта, 40 мг розувастатина, 10 мг эзетимиба и 200 мг фенофибрата. Также настоятельно рекомендованы отказ от алкоголя и строгие диетические ограничения в потреблении жиров, рафинированных углеводов. Несмотря на это, пациент диету не соблюдал, продолжал употреблять алкоголь, медикаментозную терапию принимал нерегулярно, что привело к очередной госпитализации с обострением панкреатита в декабре 2019 г.

Из анамнеза жизни известно, что курение отрицает. Алкоголь употребляет 3–5 раз в неделю, в основном крепкие алкогольные напитки, в количестве 15–16 дринок (700 мл водки). Аллергологический анамнез не отягощен. Пациент отрицает наследственную отягощенность по сердечно-сосудистой патологии и эпизоды внезапной смерти у кровных родственников; лабораторных данных по семейной гиперхолестеринемии у родственников первой степени родства нет. Наследственность отягощена по раку предстательной железы и СД 2-го типа (первая степень родства).

При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 29 кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии – 100 см. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, без патологических высыпаний. Липоидная дуга роговицы, ксантомы сухожилий, эруптивный ксантоматоз отсутствуют. Отмечено некоторое увеличение ахиллова сухожилия, требующее УЗИ-подтверждения.

В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 15 уд/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 74 уд/мин. Живот увеличен, подвздут, при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастрии и левом подреберье. Печень по краю реберной дуги. Пульсация артерий в подколенных ямках определяется с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

По данным УЗИ, ахилловы сухожилия не утолщены. По результатам магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в декабре 2019 г. – гепатоспленомегалия, минимальное увеличение размеров поджелудочной железы на уровне головки и тела с признаками изменения ячеистой структуры, неорганного кистозного включения на границе большой кривизны и хвоста поджелудочной железы размерами 2,9 × 3,8 × 4,5 см. Умеренные фиброзные изменения парапанкреатической клетчатки, минимальные диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза. По данным электрокардиографии: ритм синусовый,

частота сердечных сокращений 70 уд/мин. По данным эхокардиографии: добавочная хорда левого желудочка, фракция выброса по Симпсону 64%. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено.

Январь 2020 г.: тиреотропный гормон – 1,56 мМЕ/л (0,40–4,0), тироксин свободный – 13,6 пмоль/л (9,0–20,6), аланинаминотрансфераза – 35 Ед/л (6–41), аспаргатаминотрансфераза – 29 Ед/л (9–34), общий белок – 72 г/л (60–80), общий билирубин – 7,2 мкмоль/л (1,7–18,8), мочевиная кислота – 256 мкмоль/л (238–506), креатинин – 112 мкмоль/л (55–127), скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) – 68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, щелочная фосфатаза – 65 Ед/л (37–116), гамма-глутамилтранспептидаза – 44 Ед/л (11–52), креатинкиназа – 58 Ед/л (25–210), лактатдегидрогеназа – 167 Ед/л (113–226), общий холестерин – 10,39 ммоль/л, ТГ – 50,34 ммоль/л, ЛВП – 0,31 ммоль/л, ЛНП – 7,03 ммоль/л, холестерин, не связанный с ЛВП, – 10,08 ммоль/л, глюкоза – 8,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 9,2 % (4,0–6,0). Общий анализ крови и мочи без патологии.

Согласно модифицированным голландским и британским диагностическим критериям, данных о семейной гиперхолестеринемии нет, также против данного диагноза свидетельствуют высокие значения ТГ. Для уточнения характера липидных нарушений необходимы электрофорез липидов плазмы и генетические анализы, а также оценка липидного профиля у родственников первой степени родства (братья, сестры, дети). Кроме того, учитывая комплекс липидных нарушений, пациенту рекомендовано обследование для исключения атеросклерозассоциированных заболеваний: нагрузочный тредмил-тест, дуплексное УЗИ брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей.

**Диагноз:** выраженная гиперхолестеринемия, выраженная гипертриглицеридемия. Сахарный диабет, гибридная форма (панкреатогенный, 2-го типа). Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, фактический – 9,2%. Хроническая алкогольная интоксикация. Сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей сочетанного генеза (токсическая, диабетическая, дисметаболическая), болевая форма. Стеатогепатоз сложного генеза. Начальные признаки портальной гипертензии. Хронический дисметаболический, токсический панкреатит, непрерывно рецидивирующее течение, недостаточность экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы, рецидивирующее кистообразование.

При выраженной гиперТГ и высоком риске панкреатита рекомендуют голод, цитируя известное английское выражение *nil by mouth* («ничего через рот»), затем постепенное расширение рациона, дробные приемы пищи небольшими порциями с низким процентным содержанием жиров (<20%), сокращение общего потребления углеводов с акцентом на продукты с низким гликемическим индексом, замена транс- и насыщенных жиров на мононенасыщенные,

увеличение продуктов, богатых омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, клетчаткой, что также актуально при наличии стеатогепатоза [16, 17]. Возможный вариант диетического питания представлен ниже.

Очень важным для данного пациента является полный отказ от употребления алкоголя, а также компенсация сопутствующего СД 2-го типа [18]. В случае когда необходимо быстрое снижение ТГ в плазме, целесообразно применение терапевтического плазмафереза. При гипертриглицеридассоциированном ОП проведение плазмафереза в первые 48 ч улучшает прогноз заболевания, быстро снижая уровни ТГ на 65–70% [19]. Также во время процедуры удаляются провоспалительные цитокины и молекулы адгезии, которые играют активную роль в патогенезе панкреатита.

Медикаментозные рекомендации пациенту П., 44 лет:

1. инсулин гларгин 22 Ед в 21:00 п/к, длительно;
2. вилдаглиптин / метформин 50/1 000 мг по 1 таб. 2 раза в день, длительно;
3. эмпаглифлозин 25 мг по 1 таб. 1 раз в день в обед, длительно;
4. дополнительно при гликемии более 10–12 ммоль/л ситуационно новорапид (инсулин) 2–4 Ед п/к;
5. розувастатин 40 мг по 1 таб. на ночь, длительно;
6. эзетимиб 10 мг по 1 таб. 1 раз в день, вечером,

длительно (высокий уровень сердечно-сосудистого риска, целевые значения холестерина ЛНП <1,8 ммоль/л (коррекция целевых уровней после дообследования) и ТГ <1,7 ммоль/л);

7. фенофибрат 145 мг по 1 таб. 1 раз в день, утром, длительно;

8. учитывая смешанный характер дислипидемии, пациент является кандидатом на терапию алиро- или эвалокумабом в комбинации со статином; соответствующий пакет документов направлен в министерство здравоохранения Новосибирской области для оформления адресной помощи. При инициации терапии ингибитором PCSK9 пересмотреть необходимость приема эзетимиба;

9. панкреатин 25 000 Ед по 1 кап. 3 раза в день во время еды, 4–6 нед., затем при основном приеме пищи;

10. пантопразол 20 мг по 1 таб. за 30 мин до еды, 1 мес.

## Обсуждение

В рекомендациях ESC/EAS 2019 г. сообщается о положительном влиянии берберина (алкалоид, содержится в барбарисе и некоторых сортах мака) на снижение уровня ТГ [3]. Метаанализ, проведенный J. Lan, Y. Zhao, продемонстрировал, что добавление берберина к пероральной терапии снижет уровни ТГ

и повышает уровень ЛВП. Сравнительная оценка воздействия берберина против плацебо показала, что в группе берберина уровни ЛНП и ТГ снижались более эффективно, чем в контрольной [20]. Фармакологические дозы длительно-цепочечных омега-3 жирных кислот (2–4 г/день) уменьшают уровни ТГ примерно на 30%, а также липемический ответ после приема пищи [3, 21].

PCSK9-ингибиторы, наряду с мощной депрессией ЛНП, обладают ТГ-снижающим эффектом, который достигает 26% [3]. Однако необходимо отметить, что пациенты с мутациями, ассоциированными со сниженным количеством рецепторов ЛНП, могут явиться неотвечниками на терапию кумабами [22]. В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению больных с гиперТГ. В опорном исследовании DiscovEHR участники с гетерозиготными вариантами потери функции в ангиопоэтин-подобном белке 3 (ANGPTL3) имели значительно более низкие сывороточные уровни ТГ, ЛВП и ЛНП. ANGPTL3 является ингибитором ЛПЛ и эндотелиальной липазы, что обеспечивает ему центральную роль в метаболизме липопротеинов [23].

Пример дневного рациона для пациента с гипертриглицеридемией  
A sample meal of the patient with hypertriglyceridemia

Продукт питания / Meal	Объем и содержание жиров / Volume and fat content
<b>Завтрак / Breakfast</b>	
Обезжиренный творог / Fat-free curd, г/g	80 (0,6)
Белый йогурт или кефир, мл (г) / Yogurt or kefir, mL (g)	125 (0,5–1)
Курага / Dried apricots, г/g	50 (0,3)
Обезжиренный мягкий сыр / Fat-free cheese, г/g	30 (0,9)
Хлебец цельнозерновой / Whole grain bread, г/g	15 (0,2)
<b>Обед / Lunch</b>	
Овощной суп, мл (г) / Vegetable soup, mL (g)	200 (1–1,5)
Гречневая каша (без масла) / Boiled buckwheat (without butter), г/g	100 (3,3)
Отварная грудка (курица, индейка) / Boiled chicken or turkey, г/g	80 (16–20)
Кофе / Coffee, мл/mL	200
<b>Перекус / Snack</b>	
1 зеленое яблоко / Green apple, г/g	100 (0,4)
Овощи (морковь, капуста) / Vegetables (carrot, cabbage), г/g	50 (0,1)
Томатный сок, мл (г) / Tomato juice, mL (g)	125 (0,4)
<b>Ужин / Dinner</b>	
Салат (огурец, помидор, перец, лук) / Cucumber, tomato, pepper, onion, г/g	100 (0,5)
Чечевица отварная / Boiled lentils, г/g	100 (0,4)
Рыба, приготовленная на пару или запеченная в духовке (кета, лосось, сельдь, сардины, горбуша) / Fish steamed or baked (salmon, herring, sardines, pink salmon), г/g	60–80 (5)

Препарат «Эвинакумаб» – человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее ANGPTL3. Таким образом, снижение ТГ при приеме эвинакумаба обусловлено как минимум растормаживанием ЛПЛ с последующим гидролизом насыщенных ТГ липопротеинов, а снижение ЛВП связано с увеличением активности эндотелиальной липазы, депрессия же ЛНП осуществляется за счет еще до конца не установленного механизма. Опыты на животных моделях свидетельствуют о модулировании уровня ЛНП путем, который не зависит от ЛНП-рецепторов и других известных механизмов, ответственных за его клиренс из плазмы [23]. Исследование на 9 пациентах с семейной гиперхолестеринемией показало снижение ТГ в среднем на 47% в течение четырех недель лечения. Все участники исследования уже получали агрессивную липидснижающую терапию (статины, эзетимиб, ломитапид, ингибиторы PCSK9). Основной конечной точкой работы являлась оценка снижения уровня ЛНП в течение четырех недель приема эвинакумаба [24].

Другим перспективным подходом является таргетирование продукции ANGPTL3 антисмысловыми олигонуклеотидами. Разработанный препарат нацелен на область кодирующей последовательности человеческой мРНК ANGPTL3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование первой фазы, включавшее 44 здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет, подтвердило его эффективность. Участникам первой группы однократно вводили подкожную инъекцию в дозе 20, 40 или 80 мг или плацебо (0,9% стерильный физиологический раствор). Второй группе – подкожно один раз в неделю в течение 6 нед. (10, 20, 40 или 60 мг) или плацебо (0,9% стерильный физиологический раствор). Основными критериями включения были уровни ЛНП натощак выше 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) для всех участников, уровень ТГ 90–150 мг/дл (1,0–1,7 ммоль/л) для участников группы с приемом 40 и 80 мг препарата и не менее 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) для всех остальных. Конечными точками исследования были безопасность, побочные эффекты, фармакокинетические, фармакодинамические показатели и динамика уровня липидов. После 6-недельного введения максимальное снижение уровня ТГ, на 63,1% от исходного, достигнуто в группе с многократным введением ( $p = 0,01$ ), причем эффект был дозозависимым [25].

Благодаря разработкам генной терапии создан антисмысловой олигонуклеотид второго поколения, нацеленный на мРНК аполипопротеина С3. Препарат «Воланесорсен» недавно одобрен Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для лечения взрослых пациентов с синдромом семейной хиломикронемии на основе положительных результатов многонациональных исследований III фазы APPROACH и COMPASS. В настоящее время ведутся исследования о применении данного препарата у лиц с гиперТГ и семейной частичной липодистрофией [26, 27].

Определенные перспективы связывают с новым фибратом – пемафибратом, который характеризуется в два раза более выраженным снижением ТГ по сравнению с фенофибратом. В исследовании II фазы с различным диапазоном доз у пациентов с повышенным уровнем ТГ ( $\geq 200$  мг/дл, или 2,3 ммоль/л) и низким уровнем ЛВП ( $< 50$  мг/дл у мужчин и  $< 55$  мг/дл у женщин, или  $< 0,5$  и  $< 0,6$  ммоль/л соответственно) лечение пемафибратом (0,05–0,4 мг в день в течение 12 нед.) приводило к дозозависимому снижению уровня ТГ до 43% и повышению уровня ЛВП до 21% [28]. Пемафибрат одобрен для лечения дислипидемии в Японии (июль 2017 г.) и в настоящее время находится на III фазе клинических испытаний в Европе и США.

### Заключение

Описанный клинический случай указывает на важность индивидуального подхода к пациенту независимо от специализации врача для выявления и актуализации причин возникновения патологического состояния, которые не всегда однозначны. Этиологические факторы панкреатита у данного пациента носили комбинированный характер, обострения заболевания чаще всего были связаны со злоупотреблением алкоголем, что замаскировало необходимость уточнения других возможных механизмов его развития. Несмотря на то что во время каждой госпитализации определялись уровень общего холестерина и неоднократно ТГ, пациент длительное время не получал липидснижающей терапии, не модифицировал образ жизни, не был проконсультирован профильным специалистом, что привело к непрерывному рецидивированию панкреатита с исходом в хроническую форму и развитию СД сложного генеза, в том числе панкреатогенного, требующего многокомпонентной сахароснижающей терапии с назначением инсулина.

Материал для статьи собран и проанализирован с согласия пациента (подписано информированное добровольное согласие), в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

### Конфликт интересов

О.В. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Ожиганова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». С.С. Байрамова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Д. Латынцева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № ААА-А-17-117112850280-2.

**Информация об авторах**

*Цыганкова Оксана Васильевна*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0207-7063

*Ожиганова Наталья Владимировна*, аспирант по направлению «внутренние болезни», младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4516-6859

*Кашталов Василий Васильевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

*Байрамова Сабина Саяровна*, младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4488-2493

*Латынцева Людмила Дмитриевна*, кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением клиники, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1913-5231

**Вклад авторов в статью**

*ЦОВ* – существенный вклад в концепцию исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ОНВ* – вклад в концепцию исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

**Author Information Form**

*Tsygankova Oksana V.*, M.D., Ph.D., a senior researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0207-7063

*Ozhiganova Natalya V.*, a postgraduate student, a research assistant at the Laboratory of Gastroenterology, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4516-6859

*Kashalov Vasily V.*, M.D., Ph.D., the Head of the Department of Clinical Cardiology at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

*Bayramova Sabina S.*, a research assistant at the Laboratory of Emergency Therapy, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4488-2493

*Latyntseva Ludmila D.*, Ph.D., the Head of the Therapeutic Department, a senior researcher at the Laboratory of Emergency Cardiology, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1913-5231

**Author Contribution Statement**

*TsOV* – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ONV* – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KBB* – существенный вклад в концепцию, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*BCC* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*LLD* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*KVV* – a significant contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BSS* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*LLD* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W. et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 27. doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Konstantinos K.C. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 1; 41(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 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 Feb; 27(147): 101-109.
- Кубышкин В.А., Загвахин И.И. Багненко С.Ф. Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Российское общество хирургов. Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Москва; 2019.
- Kiss L., Fűr G., Mátrai P., Hegyi P., Ivány E. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14096. doi: 10.1038/s41598-018-32337-x.
- Lloret Linares C., Pelletier A.L., Czernichow S., Vergnaud A.C., Bonnefont-Rousselot D., Levy P., Ruzsniowski P., Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13–2. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1
- Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2
- de Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(5): 649–655. doi:10.1177/2050640618755002
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25; 73(24): 3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421
- Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C., Goldberg I.J., Sacks F., Murad M.H., Stalenhoef A.F. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
- Shah A.S., Wilson D.P. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5): S20-8. doi: 10.1016/j.jacl.2015.04.004
- Сергиенко И. В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва: ООО «ПатиСС»; 2017.
- Pedragosa A., Merino J., Aranda J.L., Galiana J., Godoy D., Panisello J.M., Ascaso J.F., Civeira F., Masana L., Pedro-Botet J. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler.* 2013; 25(1): 8-15. doi: 10.1016/j.arteri.2012.11.001
- Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jan; 36(1): 54-62.
- Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 3: 23–28.
- Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю. Питание и сердечно-сосудистое здоровье. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (2): 87-92. doi: org/10.17802/2306-1278-2017-2-87-92.
- Klop B., do Rego A.T., Cabezas M.C. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Aug; 24(4): 321-6. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283606845.
- Ewald N., Kloer H.U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012 Jun; 7: 31-5.
- Lan J., Zhao Y., Dong F., Yan Z., Zheng W., Fan J., Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015; 161: 6981.
- Jacobson T.A., Glickstein S.B., Rowe J.D., Soni P.N. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 518.
- Бенимецкая К.С., Макаренкова К.С., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Астраков С.В., Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Отсутствие эффекта эволюкумаба у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2018; 1: 67-71.
- Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., O'Dushlaine C., Schurmann C., Gottesman O., et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(3): 211–221. doi:10.1056/NEJMoa1612790
- Gaudet D., Gipe D.A., Pordy R., Ahmad Z., Cuchel M., Shah P.K., Chyu K.Y., Sasiela W.J., Chan K.C., Brisson D., Khoury E., Banerjee P., Gusarova V., Gromada J., Stahl N., Yancopoulos G.D., Hovingh G.K. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377: 296–297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
- Graham M.J., Lee R.G., Brandt T.A., Tai L.J., Fu W., Peralta R., Yu R., Hurh E., Paz E., McEvoy B.W., Baker B.F., Pham N.C., Digenio A., Hughes S.G., Geary R.S., Witztum J.L., Croke R.M., Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377: 222–232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
- Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. III, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J., Singleton W., Viney N., Geary R., Su J., Baker B.F., Burkey J., Croke S.T., Croke R.M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112: 1479–1490. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367
- Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Aug; 79(12): 1349-1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z.
- Jiao Y., Lu Y., Li X.Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(1): 44–50. doi:10.1038/aps.2014.116

## REFERENCES

1. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W. et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 27. doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Konstantinos K.C. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 1; 41(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. 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 Feb; 27(147): 101-109.
4. Kubyshekin V.A., Zatevahin I.I. Bagnenko S.F. Ostryj pankreatit. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskoe obshchestvo hirurogov. Associaciya gepatopankreatobiliarnyh hirurogov stran SNG. Moskva; 2019 (In Russian)
5. Kiss L., Für G., Mátrai P., Hegyi P., Ivány E. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14096. doi: 10.1038/s41598-018-32337-x.
6. Lloret Linares C., Pelletier A.L., Czernichow S., Vergnaud A.C., Bonnefont-Rousselot D., Levy P., Ruzsniowski P., Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13–2. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1
7. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2
8. de Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(5): 649–655. doi: 10.1177/2050640618755002
9. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25; 73(24): 3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421
11. Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C., Goldberg I.J., Sacks F., Murad M.H., Stalenhoef A.F. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
12. Shah A.S., Wilson D.P. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5): S20-8. doi: 10.1016/j.jacl.2015.04.004
13. Sergienko I. V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. Ateroskleroz i dislipidemii: Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. Moskva: OOO «PatiSS»; 2017. (In Russian)
14. Pedragosa A., Merino J., Aranda J.L., Galiana J., Godoy D., Panisello J.M., Ascaso J.F., Civeira F., Masana L., Pedro-Botet J. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler.* 2013; 25(1): 8-15. doi: 10.1016/j.arteri.2012.11.001
15. Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jan; 36(1): 54-62.
16. Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni – bolezni' civilizacii ili sindrom sovremennosti? RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2018; 3: 23–28. (In Russian)
17. Barbarash N.A., Kuvshinov D.Y. Nutrition and Cardiovascular Health. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(2):87-92. (In Russian) doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-87-92
18. Klop B., do Rego A.T., Cabezas M.C. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Aug; 24(4): 321-6. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283606845.
19. Ewald N., Kloer H.U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012 Jun; 7: 31-5.
20. Lan J., Zhao Y., Dong F., Yan Z., Zheng W., Fan J., Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015; 161: 6981.
21. Jacobson T.A., Glickstein S.B., Rowe J.D., Soni P.N. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 518.
22. Benimetskaya K.S., Makarenkova K.S., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D., Astrakov S.V., Shakhtschneider E.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. The lack of the effect of evolocumab in a young woman with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2018; 1: 67-71. (In Russian)
23. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., O'Dushlaine C., Schurmann C., Gottesman O., et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(3): 211–221. doi:10.1056/NEJMoa1612790
24. Gaudet D., Gipe D.A., Pordy R., Ahmad Z., Cuchel M., Shah P.K., Chyu K.Y., Sasiela W.J., Chan K.C., Brisson D., Khoury E., Banerjee P., Gusarova V., Gromada J., Stahl N., Yancopoulos G.D., Hovingh G.K. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377: 296–297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
25. Graham M.J., Lee R.G., Brandt T.A., Tai L.J., Fu W., Peralta R., Yu R., Hurh E., Paz E., McEvoy B.W., Baker B.F., Pham N.C., Digenio A., Hughes S.G., Geary R.S., Witztum J.L., Croke R.M., Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377: 222–232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
26. Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. III, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J., Singleton W., Viney N., Geary R., Su J., Baker B.F., Burkey J., Croke S.T., Croke R.M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112: 1479–1490. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367
27. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Aug; 79(12): 1349-1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z.
28. Jiao Y., Lu Y., Li X.Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(1): 44–50. doi:10.1038/aps.2014.116

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Ожиганова Н.В., Кашталап В.В., Байрамова С.С., Латынцева Л.Д. Гипертриглицеридемия – мультидисциплинарная проблема современной медицины. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 114-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123

**To cite:** Tsygankova O.V., Ozhiganova N.V., Kashtalap V.V., Bayramova S.S., Latyntseva L.D. Hypertriglyceridemia as a multidisciplinary problem of modern medicine. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 114-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123