

Ліпемія як детермінанта розвитку гострого панкреатиту: дослідження «випадок–контроль»

О. І. Дронов, І. О. Ковальська, А. І. Горлач, Ю. П. Бакунець, І. А. Щигель

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Lipemia as a determinant of development of an acute pancreatitis: investigation «case–control»

O. I. Dronov, I. O. Kovalska, A. I. Gorlach, Yu. P. Bakunets, I. A. Shchyhel

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Реферат

Мета. Встановити зв'язок між ліпемією та перебігом гострого панкреатиту.

Матеріали і методи. Дизайн дослідження: «випадок – контроль». До дослідження залучено 93 хворих із гострим панкреатитом. Група «випадок» – 11 хворих із гострим панкреатитом і ліпемією, група «контроль» – 82 хворих із гострим панкреатитом без ліпемії. Досліджено за показником відношення шансів взаємозв'язок між ліпемією та факторними ознаками: ступенем тяжкості гострого панкреатиту, рецидивним перебігом захворювання, наявністю цукрового діабету та алкогольним анамнезом.

Результати. Порівняльним аналізом частоти прояву зазначених факторних ознак встановлено, що ймовірність розвитку тяжкого гострого панкреатиту та ймовірність алкогольіндукованого гострого панкреатиту у групах хворих статистично значущо не відрізнялась ($p > 0,05$). При порівнянні частоти рецидиву гострого панкреатиту та наявності цукрового діабету у групах хворих виявлено відмінності на рівні значущості $p=0,02$ та $p=0,04$ відповідно. Ліпемія є фактором ризику для рецидивного перебігу гострого панкреатиту та цукрового діабету у хворих із гострим панкреатитом: відношення шансів 7,5 (95% довірчий інтервал 1,8 – 26,6, $p=0,02$), відношення шансів 6,1 (95% довірчий інтервал 1,2 – 28,7, $p=0,02$) відповідно.

Висновки. Наявність ліпемії не вплинула на тяжкість гострого панкреатиту ($p=0,98$). Імовірність рецидиву гострого панкреатиту у хворих з ліпемією у 7 разів вища, ніж у пацієнтів із гострим панкреатитом без ліпемії ($p=0,02$). Шанс наявності цукрового діабету у хворих із гострим панкреатитом і ліпемією у 6 разів вище, ніж у хворих без ліпемії ($p=0,02$). Своєчасна діагностика та корекція дисліпопротеїнемії є профілактичним заходом, здатним знизити частоту рецидиву гострого панкреатиту.

Ключові слова: ліпемія; гострий панкреатит; рецидивний панкреатит; цукровий діабет.

Abstract

Objective. To establish the connection between lipemia and course of an acute pancreatitis.

Materials and methods. The investigation design: «case – control». There were incorporated 93 patients, suffering an acute pancreatitis. Group «case» – 11 patients with acute pancreatitis and lipemia, Group «control» – 82 patients with acute pancreatitis without lipemia. Interrelationship was investigated in accordance to the relative risk index between lipemia and the factors signs: the acute pancreatitis severity degree, recurrent course of the disease, presence of diabetes mellitus and alcoholic anamnesis.

Results. Comparative analysis of rate for the factors signs revealing have established, that possibility of development of severe acute pancreatitis and possibility of the alcohol–induced acute pancreatitis occurrence in groups of patients did not differ statistically meaningful ($p > 0.05$). While comparing a rate of the acute pancreatitis recurrence and the diabetes mellitus presence in groups of patients there were differences revealed on the significant level: $p=0.02$ and $p=0.04$ accordingly. Lipemia constitutes a risk factor for recurrent course of an acute pancreatitis and diabetes mellitus in patients with an acute pancreatitis: relative risk 7.5 (95% CI 1.8 – 26.6, $p=0.02$), RR 6.1 (95% CI 1.2 – 28.7, $p=0.02$) accordingly.

Conclusion. Presence of lipemia did not impact the acute pancreatitis severity ($p=0.98$). Possibility of the acute pancreatitis recurrence in patients with lipemia in 7 times is higher, than in patients with an acute pancreatitis without lipemia ($p=0.02$). Possibility of diabetes mellitus presence in patients with an acute pancreatitis and lipemia is in 6 times higher, than in patients without lipemia ($p=0.02$). Timely diagnosis and correction of a dislipoproteinemia constitutes a prophylactic measure, which is capable to lower the rate of an acute pancreatitis recurrence.

Keywords: lipemia; acute pancreatitis; recurrent pancreatitis; diabetes mellitus.

Пошук загальнодоступних та ранніх предикторів, на підставі яких можливо прогнозувати перебіг гострого панкреатиту (ГП), є актуальною проблемою, що потребує вирішення. Своєчасне виявлення факторів несприятливого прогнозу суттєво впливає на результати лікування даної нозології. Відомо, що у 5 – 10% пацієнтів, яких госпіталізують у хірургічні стаціонари з діагнозом ГП, при ла-

бораторному дослідженні отримують ліпемічну сироватку [1 – 3]. Ліпемія з позиції лабораторної медицини вважається артефактом, але даний феномен є специфічним для діагнозу ГП та виявляється у перші години захворювання, до маніфестації інших його проявів. Термін «ліпемія» вперше був описаний британським вченим Вільямом Х'юстоном у 1774 р. як сироватка крові, що має «молоч-

не» забарвлення. У сучасному розумінні ліпемія свідчить про підвищений вміст у крові нейтральних жирів та ліпопротеїдів, що характеризується специфічним забарвленням плазми і концентрацією тригліцеридів більше 500 мг/дл [2]. Відповідно наявність ліпемічної крові у пацієнтів із ГП є простим і доступним маркером, що вказує на гіпертригліцеридасоційований генез і може враховуватися в прогнозі результату захворювання [4]. Підвищення концентрації тригліцеридів крові спричинено як спадковою дисліпідемічною аномалією – сімейна гіперліпідемія, сімейний хіломікронемічний синдром, так і вторинними факторами – зловживання алкоголем, цукровий діабет (ЦД), вагітність [1, 5]. Гіпертригліцеридемія є третьою за частотою причиною ГП після зловживання алкоголем та жовчнокам'яної хвороби [1 – 3]. Патолофізіологія гіпертригліцеридасоційованого панкреатиту до кінця не вивчена, однак відомо, що тригліцериди виступають фактором альтерації мембран ендотеліальних та ацинарних клітин, що призводить до пошкодження панкреатичної паренхіми [1, 3, 6, 7]. Гіпертригліцеридіндукований ГП має тенденцію до рецидивного перебігу, асоціюється з поліморбідністю, а саме з ЦД – незалежним чинником несприятливого прогнозу [8]. До кінця невідомо, чи є гіпертригліцеридасоційований ГП тяжчим за перебігом у порівнянні з ГП іншої етіології, чи асоціюється комбінація етіологічних факторів з гіршим прогнозом [1, 4]. З іншого боку, відомо що медикаментозна корекція гіпертригліцеридемічного стану здатна надійно усунути даний етіологічний компонент розвитку ГП [5 – 9].

Мета дослідження: визначити наявність та силу асоціації між ліпемією та особливостями перебігу ГП.

Матеріали і методи дослідження

Дизайн дослідження: «випадок – контроль». У групу «випадок» включено хворих із ГП, у яких у 1–шу добу після госпіталізації при лабораторному дослідженні крові отримано ліпемічну сироватку. У групу «контроль» залучено хворих із ГП, у яких ліпемії не було. Дослідження одноцентрове, поперечне, проведене на базі відділення хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів Київської міської клінічної лікарні № 10. Ретроспективно проаналізовано історії хвороб 93 пацієнтів із заключним діагнозом ГП (K85), яким було проведено лікування в клініці протягом 2019 р. Із 93 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, чоловіків було 74 (80,0%), жінок – 19 (20,0%). Медіана віку – 42 роки (міжквартильний інтервал від 32 до 55 років). Медіана термінів з моменту госпіталізації – 24 год (міжквартильний інтервал від 14 до 48 год). За етіологією ГП був алкогольним у 64 (68,8%) пацієнтів, біліарним – у 29 (31,2%). Тяжкий панкреатит спостерігали у 20 (22,0%) пацієнтів, середньої тяжкості – у 26 (28,0%), легкий – у 47 (51,0%). ЦД мали 9 (10,0%) хворих. У 18 (19,0%) пацієнтів встановлено рецидивний перебіг захворювання. До дослідження включені хворі з ГП, госпіталізовані в перші 72 год захворювання. Згідно з анамнестичними даними фіксували наявність ЦД, епізодів ГП

у минулому та алкогольну етіологію захворювання. За результатами записів лабораторно–інструментального моніторингу визначали ступінь тяжкості захворювання. Якщо при госпіталізації та протягом наступного періоду було зафіксовано рівень глікемії 7 ммоль/л і більше, який потребував корекції, чи наявні анамнестичні дані свідчили про епізоди гіперглікемії, даний стан оцінювали як ЦД. Алкогольну етіологію панкреатиту встановлювали за наявності зв'язку факту зловживання алкоголем з проявами панкреатиту. Рецидивний перебіг захворювання визначали на підставі даних анамнезу про попереднє стаціонарне лікування з приводу ГП. Тяжкість захворювання визначали згідно з критеріями міжнародної класифікації гострого панкреатиту Атланта–2012 за наявністю системних та місцевих ускладнень. Персистуюча (більше ніж 48 год) поліорганна недостатність вказувала на тяжкий панкреатит, транзиторна (менше ніж 48 год) поліорганна недостатність або наявність місцевих ускладнень (гострі некротичні скупчення та гострі парапанкреатичні рідинні скупчення) свідчили про панкреатит середньої тяжкості. У хворих, які не мали системних та місцевих ускладнень, панкреатит оцінювали як легкий.

Основним завданням дослідження було встановлення сили асоціації між ліпемією як предикторною ознакою та факторними ознаками: ступенем тяжкості ГП, рецидивним перебігом захворювання, наявністю ЦД та алкогольним анамнезом панкреатиту.

Для статистичного аналізу використано статистичні програми EZR. Безперервні дані описані як середнє та стандартне відхилення при нормальному розподілі та як медіана з міжквартильним інтервалом при асиметричному розподілі. Категоріальні змінні узагальнені частотами. Для порівняння частот застосовувався критерій Chi square. Результати представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). При проведенні аналізу за критичний рівень значущості обрано величину $p=0,05$.

Результати

При вивченні наявності чи відсутності ліпемії отримано такі результати прояву факторних ознак у 93 хворих із ГП. Ліпемічну сироватку мали 11 (11,8%) пацієнтів – група «випадок». Із них тяжкий перебіг захворювання спостерігався у 2 (18,2%) пацієнтів, середньої тяжкості – у 2 (18,2%), легкий – у 7 (63,6%). Алкогольіндукований ГП був зафіксований у 9 (81,8%) хворих. Наявність ЦД встановлено у 3 (27,3%) пацієнтів. Рецидивним перебіг захворювання був у 6 (54,5%) з 11 хворих. Із 93 пацієнтів ліпемії не було у 82 (88,2%) – група «контроль». За ступенем тяжкості перебігу захворювання хворі у групі «контроль» розподілились таким чином: тяжкий ГП був у 18 (22,0%), середньої тяжкості – у 24 (29,3%), легкий – у 40 (48,8%) хворих. Алкогольну етіологію ГП спостерігали у 55 (67,1%) хворих. Діагноз ЦД був визначений у 5 (6,1%) пацієнтів. Рецидивний перебіг ГП зафіксовано у 12 (14,6%) із 82 хворих.

Порівняльним аналізом частоти прояву наведених факторних ознак встановлено (див. таблицю), що ймо-

Інтервальна оцінка частоти прояву факторних ознак ГП у 93 пацієнтів

Факторна ознака ГП	Групи пацієнтів						p
	Без ліпемії (n=82)			З ліпемією (n=11)			
	Частота прояву патології		95% ДІ	Частота прояву патології		95% ДІ	
абс.	%	абс.		%			
Ступінь тяжкості							
тяжкий	18	22,0	13,6 – 31,6	2	18,2	1,1 – 49,1	0,92
середньої тяжкості	24	29,3	19,8 – 39,7	2	18,2	1,1 – 49,1	0,675
легкий	40	48,8	37,9 – 59,7	7	63,6	30,7 – 90,6	0,53
Зловживання алкоголем	55	67,1	56,4 – 76,9	9	81,8	50,9 – 98,9	0,52
Рецидивний перебіг	12	14,6	11,4 – 32,8	6	54,5	22,6 – 84,6	0,02
Наявність ЦД	5	6,1	3,4 – 15,3	3	27,3	11,5 – 80,6	0,04

вірність розвитку важкого, середньої тяжкості та легкого панкреатиту статистично не відрізнялась у хворих з ліпемією та без ліпемії ($p > 0,05$). Також не відрізнялась імовірність розвитку алкогольіндукованого ГП у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$). За частотою прояву рецидивного перебігу ГП та наявності ЦД між групами виявлено статистично значущі відмінності: $p=0,02$ та $p=0,04$ відповідно.

Враховуючи ймовірність наявності або відсутності рецидиву ГП у групах «випадок» та «контроль», встановлено, що шанс рецидивного перебігу захворювання у пацієнтів із ГП, що мали ліпемію, становить 1,2, а у пацієнтів без ліпемії – 0,16. Відповідно показник ВШ щодо рецидиву ГП у хворих групи «випадок» у порівнянні з групою «контроль» становить 7,5 (95% ДІ 1,8 – 26,6, $p=0,02$). Імовірність прояву факторної ознаки наявності ЦД у групі «випадок» становила 0,27, у групі «контроль» – 0,06; імовірність відсутності ЦД у групі «випадок» – 0,72, у групі «контроль» – 0,93. Показник ВШ щодо наявності ЦД у групі «випадок» у порівнянні з групою «контроль» становив 6,1 (95% ДІ 1,2 – 28,7, $p=0,02$). Зв'язок між ступенем тяжкості захворювання та наявністю ліпемії у хворих із ГП мав такі показники: для важкого ГП ВШ 0,8 (95% ДІ 0,07 – 4,34, $p=0,98$), середньої тяжкості – ВШ 0,4 (95% ДІ 0,05 – 2,58, $p=0,72$), легкого – ВШ 1,8 (95% ДІ 0,42 – 9,17, $p=0,5$). Імовірність розвитку алкогольіндукованого ГП у хворих з ліпемією становила 4,5, без ліпемії – 2; ВШ 2,2 (95% ДІ 0,4 – 22,2, $p=0,5$).

Обговорення

Дане дослідження базується на таких парадигмах: ліпемія вказує на підвищення рівня тригліцеридів, що є доведеним етіологічним фактором ГП [1 – 3, 10]; гіпертригліцеридемія має поліетіологічну як первинну, так і вторинну природу дисліпопротеїнемій [2, 3, 11], але медикаментозна їх корекція здатна зупинити патогенетичний механізм розвитку ГП, асоційованого з підвищеною концентрацією тригліцеридів крові [2, 6, 7, 9]; при виявленні ліпемії у хворих із ГП у 1-шу добу з моменту госпіталізації його розцінено як гіпертригліцеридасоційований [5].

Дане дослідження було спрямоване на пошук відповіді на запитання: на які з факторів несприятливого прогнозу можна вплинути, корегуючи гіпертригліцеридемію у пацієнтів із ГП? З урахуванням механізмів розвитку гіпер-

тригліцеридасоційованого панкреатиту було обрано такі предикторні ознаки: зловживання алкоголем, наявність ЦД, рецидивний перебіг та ступінь тяжкості захворювання.

Результати нашого дослідження демонструють зв'язок між ліпемією та рецидивним перебігом ГП. Імовірність рецидиву ГП у хворих з ліпемією у 7 разів перевищувала ризик розвитку повторного приступу ГП у пацієнтів без ліпемії: ВШ = 7,5, 95% ДІ 1,8 – 26,6, $p=0,02$. Теоретичне підґрунтя розвитку рецидивного панкреатиту обумовлене наявними спадковими чи набутими некорегованими метаболічними порушеннями ліпідного обміну, які призводять до ушкодження підшлункової залози [1, 3].

Ризик наявності ЦД у хворих із ГП та ліпемією у 6 разів перевищував імовірність наявності ЦД у хворих із ГП без ліпемії: ВШ = 6,1, 95% ДІ 1,2 – 28,7, $p=0,02$. Патолофізіологічний зв'язок ЦД (особливо 2-го типу) та гіпертригліцеридемії ретельно описаний та свідчить про наявність дисліпопротеїнемії чи підвищений ризик її появи у пацієнтів із вісцеральним ожирінням, метаболічним синдромом та ЦД 2-го типу [11, 12].

Таким чином, медикаментозна корекція гіпертригліцеридемії у пацієнтів із ГП є патогенетично обґрунтованою та може знизити частоту рецидивного панкреатиту, зменшити вплив такого фактора коморбідності, як ЦД, але це потребує проведення подальших проспективних досліджень.

Незважаючи на те що частота алкогольіндукованого ГП у хворих з ліпемією була вища (81,2%) у порівнянні з хворими без ліпемії (67,1%), наше дослідження не підтвердило статистично значущого зв'язку між зловживанням алкоголем та ліпемією ($p=0,5$). Імовірність розвитку алкогольіндукованого панкреатиту у хворих з ліпемією не перевищує імовірності його виникнення у хворих без ліпемії: ВШ = 2,2, 95% ДІ 0,4 – 22,2, $p=0,5$. У ряді досліджень виявлено зв'язок між ліпемією та ступенем тяжкості захворювання [1 – 4, 6, 7]. У нашому дослідженні не було встановлено впливу ліпемії на тяжкість перебігу ГП. Ліпемія не підвищувала ймовірності розвитку важкого панкреатиту: ВШ = 0,8, 95% ДІ 0,07 – 4,34, $p=0,98$ та не була предиктором ГП як середньої тяжкості: ВШ = 0,4, 95% ДІ 0,05 – 2,58, $p=0,72$, так і легкого: ВШ = 1,8, 95% ДІ 0,42 – 9,17, $p=0,5$. Можливо, це пов'язано з дизайном нашого дослі-

дження та особливостями вибірки (82 пацієнти з ГП без ліпемії та 11 пацієнтів із ГП та ліпемією). Відносно невелика кількісно група «випадок» (11/93) підтверджує частоту виявлення даної етіології ГП у порівнянні з результатами інших досліджень [1, 3, 10]. Для виявлення сили асоціації гіпертригліцеридемії та ступення тяжкості ГП більш показовими будуть результати проведених мультицентрових досліджень із даної проблеми.

Висновки

1. Наявність ліпемії не впливає на тяжкість ГП: 95% ДІ 0,07 – 4,34, $p = 0,98$.

2. Ліпемія у хворих із ГП впливає на частоту рецидивного перебігу захворювання (частота рецидиву у хворих із ліпемією відрізняється від частоти рецидиву у хворих без ліпемії на рівні значущості $p=0,02$). Імовірність рецидиву ГП у хворого з ліпемією у 7 разів вища в порівнянні із хворим без ліпемії: ВШ 7,5, 95% ДІ 1,8 – 26,6, $p=0,02$.

3. Частота ЦД як фактора коморбідності у пацієнтів з ліпемією статистично значучо відрізнялася від частоти ЦД у пацієнтів без ліпемії ($p = 0,04$). Шанс наявності ЦД як фонового захворювання у хворих із ГП та ліпемією у 6 разів вищий, ніж у хворих без ліпемії: ВШ 6,1, 95% ДІ 1,2 – 28,7, $p = 0,02$.

4. Своєчасна діагностика та корекція дисліпопротеїнемії є профілактичним заходом, здатним знизити частоту рецидиву ГП та, враховуючи взаємозв'язок між ЦД та гіпертригліцеридемією, вплинути на результати лікування цих пацієнтів шляхом компенсації метаболічних порушень.

Підтвердження

Фінансування. Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка та вдосконалення методів діагностики, лікування запальних та незапальних захворювань підшлункової залози», номер державної реєстрації 0117U00262 (2017 – 2019). Фінансування за рахунок державного бюджету.

Участь авторів. Усі автори зробили однаковий внесок у цю роботу. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

- Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, Szentesi A, Mikó A, Bajor J, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology*. 2020;20(4):608–16. doi: 10.1016/j.pan.2020.03.018.
- Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):689–94. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
- De Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(5):649–55. doi: 10.1177/2050640618755002.
- Ding Y, Zhang M, Wang L, Yin T, Wang N, Wu J, et al. Association of the hypertriglyceridemic waist phenotype and severity of acute pancreatitis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):93. doi: 10.1186/s12944-019-1019-2.
- Walker PL, Crook MA. Lipaemia: causes, consequences and solutions. *Clin Chim Acta*. 2013;418:30–2. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.029.
- Grigor'eva IN. Gipertrigliceridemicheskij ostrij pankreatit: progress i problemy Ateroskleroz. 2017;(1):41–8. [In Russian].
- Grigor'eva IN, Jamlihanova AJu. Gipertrigliceridemija i podzheludochnaja zheleza Dnevnik kazanskoj medicinskoj shkoly. 2013;1(1):11–5. [In Russian].
- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269–73. doi: 10.5001/omj.2012.68.
- Thompson GR. Management of dyslipidaemia. *Heart*. 2004;90(8):949–55. doi: 10.1136/hrt.2003.021287.
- Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Int J Pancreatol*. 2016;16(4):469–76. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.011.
- Poterjahin VP, Ioffe IV. Acute pancreatitis in patients with a metabolic syndrome. *Ukrainian Journal of Extreme Medicine named after GO Mozhaev*. 2013;14(1):125–9. [In Russian].
- Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012;1821(5):819–25. doi: 10.1016/j.bbali.2011.10.003.

Надійшла 30.01.2020