

Клінічна характеристика та діагностика лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу легень

Н. Б. Губергріц¹, Н. В. Беляєва¹, О. А. Гомозова², О. О. Супрун², Ю. І. Жданюк²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: лікарський панкреатит, туберкульоз легень, рифампіцин, еритроміцин, ізоніазид

Лікарський панкреатит, тобто панкреатит, індукований лікарськими препаратами, посідає скромне місце серед етіологічних варіантів захворювання. Його частота становить близько 5% серед усіх випадків панкреатиту [9, 26]. Проте з огляду на зростання захворюваності на патологію органів травлення, зокрема підшлункової залози (ПЗ), в Україні [7] нескладно уявити, що і 5% випадків гострих та хронічних панкреатитів (ХП) — це чимало конкретних хворих. Відомо понад 70 лікарських засобів, здатних спровокувати панкреатит [1, 13, 23–25].

При зловживанні алкоголем або наявності жовчнокам'яної хвороби (мікролітіазу) та супутньому прийомі панкреатотоксичного препарату епізоди гострого панкреатиту (панкреатичні атаки) зазвичай пов'язують з більш «звичними» етіологічними факторами, а зв'язок з прийомом медикаментів якщо і помічають, вважають збігом [9, 25, 26]. У таких хворих діагноз лікарського панкреатиту особливо складний, а перебіг захворювання через продовження дії його причини (на тлі подальшого прийому відповідного препарату) стає тяжким, безперервно рецидивним, резистентним навіть до потужної терапії.

Частота, особливості клінічних проявів та діагностики лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу, не вивчені. Водночас у літературі наведені відомості про панкреатотоксичність деяких протитуберкульозних засобів [9, 14, 25]. Відома можливість розвитку лікарського панкреатиту під час лікування рифампіцином [20]. Його відносять до IV класу препаратів, здатних викликати панкреатит, тобто до препаратів можливого ризику, коли доведено наявність зв'язку з препаратом хоча б в одному випадку панкреатиту, але немає характерного для препарату латентного періоду та залежності між прийомом засобу та рецидивом панкреатиту, або доведено зв'язок із препаратом у більшій кількості випадків, але дані не опубліковані [28]. Про панкреатотоксичність рифампіцину повідомляли К. Mattson [20], Р. G. Lankisch et al. [18], С. D. Tiverdi et al. [27]. Останній автор спостерігав 25 випадків панкреатиту, пов'язаного з прийомом рифампіцину, проте жодного

разу це не підтверджено розвитком панкреатиту при повторному призначенні препарату (повторно рифампіцин не призначали). Слід мати на увазі, що рифампіцин відносять до протитуберкульозних препаратів I ряду [5, 6].

При мультирезистентності мікобактерії туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I ряду можливе призначення макролідів [5, 6]. Еритроміцин відносять до препаратів II класу, коли доведено наявність зв'язку панкреатиту з препаратом хоча б у трьох випадках + є латентний період характерної для препарату тривалості більш ніж у 75% випадків. Панкреатит, асоційований з прийомом еритроміцину, описаний Т. M. Berger et al. [10], V. V. Gumaste [16], М. Н. Hawksworth [17]. С. D. Tiverdi et al. описали 11 випадків еритроміцин-асоційованого панкреатиту, причому в одному випадку захворювання розвинулося знову при повторному прийомі препарату (хоча зв'язок при повторному прийомі був сумнівним) [27]. Однак у патогенезі панкреатиту, спричиненого передозуванням еритроміцину, крім панкреатотоксичності препарату має значення його прокінетична активність з можливістю розвитку спазму сфінктера Одді та внутрішньопроктової панкреатичної гіпертензії [26].

Причиною лікарського панкреатиту може бути також ізоніазид, який входить до схем лікування туберкульозу як за наявності, так і за відсутності резистентності до протитуберкульозних засобів [5, 6]. Причому ізоніазид відносять до I класу панкреатотоксичних препаратів, тобто коли доведено рецидив панкреатиту після повторного прийому засобу хоча б в одному випадку. Повторний розвиток захворювання під час лікування ізоніазидом доведено А. A. Rabassa et al. [22].

Опубліковано роботи, у яких описано розвиток панкреатиту при прийомі відразу кількох протитуберкульозних засобів. Так, В. A. Liu et al. діагностували панкреатит у хворого на туберкульоз при лікуванні ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом [19].

Слід враховувати, що при туберкульозі розвивається також неспецифічне ураження ПЗ унаслідок

інтоксикації, гіпоксемії, що, ймовірно, підвищує ризик розвитку лікарського панкреатиту та знижує толерантність ПЗ до токсичної дії протитуберкульозних засобів [1, 2, 15].

Розглядається роль COVID-19 у розвитку панкреатиту у хворих на туберкульоз, можливість розвитку ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ [12, 21].

Незважаючи на наведені вище дані літератури, діагностика та лікування лікарського панкреатиту при туберкульозі не розроблені.

Мета дослідження: вивчити частоту, клінічні прояви, лабораторні та інструментальні дані при лікарському панкреатиті у хворих на туберкульоз легень.

Матеріали і методи

Обстежено 328 хворих на туберкульоз легень, у яких на фоні лікування розвинувся лікарський гепатит. Серед хворих було 212 (64,6%) чоловіків та 116 (35,4%) жінок віком від 28 до 67 років. До початку нашого спостереження 92 (28,0%) хворих зловживали алкоголем, тому хронічний гепатит мав змішану етіологію, тобто розвинувся внаслідок токсичного впливу на печінку протитуберкульозних препаратів на тлі алкогольної хвороби печінки. Однак погіршення перебігу хронічного гепатиту в усіх випадках відбувалося внаслідок прийому протитуберкульозних засобів, тому ми застосовували термін «хронічний, переважно токсичний (медикаментозний) гепатит» (відповідно до МКХ-10 шифр К 71.0). У цих хворих ми діагностували ХП, тому він також мав змішану етіологію (лікарську та алкогольну). Оскільки загострення панкреатиту також наставало лише при прийомі протитуберкульозних препаратів, то етіологія була переважно лікарською (шифр К 86.1). Ці хворі з поєднанням переважно лікарського гепатиту та лікарського ХП увійшли до групи порівняння. Основну групу становили 236 (72,0%) хворих, які не зловживали алкоголем, тобто і гепатит, і ХП були лікарськими.

Оскільки ми за мету нашого дослідження ставили вивчення саме лікарського панкреатиту, хворі були поділені на групи залежно від того, які протитуберкульозні засоби вони приймали. Відповідно до наказів № 384 та 385 МОЗ України всі протитуберкульозні препарати за показаннями до їх призначення ділять на засоби I та II ряду [5, 6]. Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають хворим з уперше виявленим туберкульозом та рецидивами захворювання, які виділяють чутливі до цих антибактеріальних засобів мікобактерії туберкульозу (хворі I–III категорії згідно з тими самими наказами). До протитуберкульозних препаратів II ряду відносять канаміцин, амікацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протіонамід), ПАСК, циклосерин, капреоміцин, тіоацетазон. Відповідно до чинних стандартів лікування їх застосовують тільки в індивідуалізованих схемах хіміотерапії у хворих на туберкульоз IV категорії (тобто у хворих на хронічний туберкульоз, у яких визначається медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до препаратів I ряду, а також у хворих інших категорій при

резистентності мікобактерій до препаратів I ряду або за їх поганої переносимості) [5, 6]. З обстежених нами хворих 170 (51,8%) пацієнтів отримували препарати I ряду, а 158 (48,2%) пацієнтів — препарати II ряду. В основній групі 121 (51,3%) хворих було призначено протитуберкульозні засоби I ряду, а 115 (48,7%) хворих — засоби II ряду. Відповідно в групі порівняння — 49 (53,3%) та 43 (46,7%) хворих.

При аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних ми також брали до уваги, у якій фазі лікування знаходиться хворий — у початковій фазі або у фазі продовження (підтримуюча фаза). В основній групі 52 (22,0%) хворих перебували у початковій фазі лікування, а 184 (78,0%) хворих — у підтримуючій фазі. У групі порівняння відповідно 21 (22,8%) хворих перебував у початковій фазі, а 71 (77,2%) хворих — у підтримуючій фазі протитуберкульозної терапії. В основній групі активне бактеріовиділення визначалося у 96 (40,7%) хворих, а в групі порівняння — у 71 (77,2%) хворих, тобто при зловживанні алкоголем частота активного бактеріовиділення була в 1,9 раза вищою. Крім того, основна група та група порівняння відрізнялися за частотою клінічних форм туберкульозу легень. В основній групі фіброзно-кавернозний туберкульоз діагностовано у 48 (20,3%) хворих, а в групі порівняння — у 35 (38,0%) хворих. Інфільтративний туберкульоз легень в основній групі виявлено у 59 (25,0%) хворих, а в групі порівняння — у 24 (26,1%) хворих. Дисемінований туберкульоз легень виявлено у 19 (8,1%) хворих основної групи та у 29 (31,5%) хворих групи порівняння. Вогнищевий туберкульоз в основній групі визначався у 110 (46,6%) хворих, а в групі порівняння — у 4 (4,4%) хворих, тобто у хворих групи порівняння, які зловживали алкоголем, частіше діагностували більш тяжкі форми туберкульозу легень — фіброзно-кавернозний, дисемінований. У цій же групі частіше, ніж в основній, визначався деструктивний процес: відповідно у 59 (64,1%) та 107 (45,3%) хворих.

Хворі основної групи та групи порівняння були порівнянні за статтю, віком, а також за рядом протитуберкульозних засобів, які вони отримували, за фазою лікування, у якій вони знаходилися (див. вище). Були відмінності між групами за частотою бактеріовиділення, клінічних форм туберкульозу легень і частотою деструкції легень, що, найімовірніше, зумовлено більш тяжким перебігом основного захворювання при зловживанні алкоголем.

Загострення ХП діагностували при розвитку типової клінічної картини, підвищенні активності панкреатичних ферментів крові, зниженні результатів фекального еластазного тесту, виявленні сонографічних змін ПЗ, характерних для загострення ХП.

Вираженість скарг та пальпаторної болісності оцінювали за допомогою показника середнього ступеня тяжкості (ССТ) [4]. При цьому використовували напівкількісну шкалу:

0 балів — прояви відсутні;

1 бал — прояви мінімальні;

2 бали — прояви помірні;

3 бали — прояви виражені або дуже виражені.

З урахуванням цієї шкали обчислювали ССТ різних клінічних проявів за формулою:

$$\text{ССТ} = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d}, \quad (1)$$

де ССТ — середній ступінь тяжкості проявів;

a — кількість хворих із вираженістю симптомів в 1 бал;

b — кількість хворих із вираженістю симптомів у 2 бали;

c — кількість хворих із вираженістю симптомів у 3 бали;

d — кількість хворих з відсутністю симптомів.

Для оцінки феномена «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ вивчали активність α -амілази крові, панкреатичної ізоамілази крові, ліпази крові. Усі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor (Нідерланди). Активність α -амілази, панкреатичної ізоамілази в крові досліджували на тому ж аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази в крові визначали на тому самому аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія).

Уміст панкреатичної еластази 1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [11]. Хворим також проводили копроскопію.

Виконували сонографію ПЗ (апарат ALOKA SSD-630, Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (головки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в ділянці головки ПЗ з оцінкою показника L, однорідності (N), гістографічного коефіцієнта K_{gst} [3].

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком з обстеженими хворими на туберкульоз легень.

Результати

При аналізі інтенсивності абдомінального больового синдрому залежно від того, до якої групи був віднесений хворий, ми виявили, що у пацієнтів основної групи інтенсивність болю вища, ніж у групі порівняння. Так, болі були мінімальними у 67 (28,4%) хворих основної та у 39 (42,4%) хворих групи порівняння; помірними — у 88 (37,3%) пацієнтів основної групи та у 46 (50,0%) хворих групи порівняння; інтенсивними — відповідно у 81 (34,3%) та у 7 (7,6%) хворих. Згідно з цими даними ССТ больового синдрому в основній групі становив 2,06, а в групі порівняння — 1,65.

Іррадіація болю в обстежених хворих була такою: за типом лівого напівпояса — 138 (42,1%) пацієнтів; за типом повного пояса — 111 (33,8%) пацієнтів; у передсерцеву ділянку — 38 (11,6%) пацієнтів; у ліве плече — 26 (7,9%) пацієнтів; у ліву ключицю — 31 (9,5%) пацієнтів; під ліву лопатку — 14 (4,3%) пацієнтів; у ліву половину нижньої щелепи — 11 (3,4%) пацієнтів; у праве плече та під праву лопатку — 109 (33,2%) пацієнтів. Слід зазначити, що останній варіант іррадіації, а також іррадіація за типом повного пояса були більш характерними для хворих основної групи, що, ймовірно, пояснюється наявністю супутньої біліарної

патології при лікарському ураженні печінки та ПЗ. Так, усі випадки іррадіації у праве плече та під праву лопатку, а також 79 (71,2%) із 111 випадків іррадіації за типом повного пояса встановлені в основній групі.

Деякі відмінності між групами були виявлені при аналізі засобів, що виявилися ефективними у купіруванні або зменшенні вираженості больового синдрому. Зокрема, 165 (69,9%) з 236 хворих основної групи вказували на полегшення після прийому *per os* або парентерального введення (залежно від інтенсивності болю) міотропних спазмолітиків (Но-Шпа, папаверин) або М-холінолітиків (Гастроцепін, атропін), а також після прийому нітрогліцерину. Ці ж засоби у групі порівняння мали ефект лише у 23 (25,0%) з 92 хворих. Усі хворі вказували на полегшення від холоду на ліве підбер'я. Одним із засобів зменшення або усунення болю були ферментні препарати, причому частота їх ефективності не залежала від групи хворих.

Диспептичні явища були в усіх обстежених хворих на ХП. Вони були представлені відрижкою у 172 (52,4%) хворих; печією у 94 (28,7%) хворих; нудотою у 112 (34,1%) хворих; блюванням у 33 (10,1%) хворих; здуттям живота у 109 (33,2%) хворих; відчуттям гіркоти у роті у 74 (22,6%) хворих. На порушення випорожнень у вигляді запорів вказували 73 (22,3%) хворих, у вигляді послаблення випорожнень — 94 (28,7%) хворих, у вигляді чергування запорів та діареї — 69 (21,0%) хворих. Із наведених вище явищ диспепсії дещо частіше хворих основної групи турбувала гіркота в роті — 62 (83,8%) хворих з тих, хто пред'являв цю скаргу. Метеоризм і послаблення випорожнень, навпаки, частіше виявлялися у хворих групи порівняння. Так, 73 (67,0%) пацієнтів з тих, хто пред'являв скаргу на здуття живота, входили до групи порівняння. 56 (59,6%) хворих з тих, що вказували на послаблення випорожнень, також належали до групи порівняння. ССТ диспептичних явищ був вищим у групі порівняння — 2,12, тоді як в основній групі — 1,58.

Явища, пов'язані із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (панкреатичні випорожнення, схуднення, явища гіповітамінозів), виявлено у 179 (54,6%) пацієнтів. Важливо, що вираженість клінічних проявів екзокринної недостатності ПЗ була більшою у групі порівняння. ССТ вираженості клінічних проявів екзокринної недостатності ПЗ в основній групі становив 1,82, а в групі порівняння — 1,43.

Клінічні прояви ендокринної недостатності ПЗ, тобто скарги на спрагу, сухість у роті, поліурію, були у 42 (12,8%) хворих. Ще у 12 (3,7%) хворих ендокринна недостатність ПЗ визначалася тільки при лабораторному дослідженні. Панкреатогенний цукровий діабет найчастіше діагностували у пацієнтів групи порівняння — у 32 (34,8%) пацієнтів цієї групи. В основній групі цукровий діабет виявлено у 22 (93%) хворих.

Важливі відомості було отримано під час аналізу копрограм. Стеаторея була у 35 (38,0%) хворих групи порівняння та у 43 (18,2%) хворих основної групи.

Показники фекальної панкреатичної еластази 1 також вказували на більшу вираженість зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих групи порівняння, ніж у пацієнтів основної групи. Причому дані дослідження фекальної панкреатичної еластази 1 були

більш чутливими щодо виявлення екзокринної панкреатичної недостатності, ніж клінічні прояви та дані копрограм. Зокрема, тяжка панкреатична недостатність (показники фекальної еластази $1 < 100$ мкг/г) виявлена у 39 (42,4%) хворих групи порівняння та у 50 (21,2%) хворих основної групи. Відповідно помірною панкреатичною недостатністю за результатами дослідження еластази калу (показник від 100 до 150 мкг/г) виявлена у 19 (20,7%) хворих групи порівняння та у 49 (20,8%) хворих основної групи. Легка панкреатична недостатність (показник еластази калу від 150 до 200 мкг/г) виявлена у 23 (25,0%) хворих групи порівняння та у 59 (25,0%) хворих основної групи. Нормальні показники еластази калу (> 200 мкг/г) зберігалися в 11 (11,9%) хворих групи порівняння та у 78 (33,0%) хворих основної групи.

На фоні протитуберкульозної терапії частота підвищення показників α -амілази крові в 2,5–3,0 раза становила 48,2% (у 158 хворих); більше ніж у 3,0 раза – 19,2% (у 63 хворих). В інших 107 (32,6%) пацієнтів підвищення показників α -амілази було в 1,1–2,4 раза. Частота підвищення показників панкреатичної ізоамілази крові була дещо вищою. Так, показники були підвищені відповідно у 169 (51,5%), 74 (22,6%) та 85 (25,9%) хворих. Навпаки, активність ліпази підвищувалася рідше – лише у 256 (78,0%) хворих.

В основній групі значне підвищення активності α -амілази крові (у 2,5–3,0 раза) було у 134 (56,8%) хворих, а в групі порівняння – у 24 (26,1%) хворих.

Важливо, що підвищення показників ферментів крові було більш значним у початковій фазі лікування туберкульозу легень порівняно з підтримуючою фазою. Так, підвищення активності α -амілази крові в 2,5–3,0 раза спостерігалось у 49 (67,1%) хворих, які перебувають у початковій фазі протитуберкульозної терапії, і у 109 (42,7%) хворих у підтримуючій фазі лікування.

Слід зазначити також, що гіперферментемія розвивалася значно частіше у хворих, які приймають протитуберкульозні препарати I ряду. Підвищення показників α -амілази крові в 2,5–3,0 раза зареєстровано у 98 (57,6%) хворих, яким були призначені препарати I ряду, та у 60 (38,0%) хворих, які отримували препарати II ряду.

У діагностиці та оцінці тяжкості лікарського ХП ми надавали особливого значення результатам сонографії ПЗ. Збільшення розмірів усієї ПЗ або її частини частіше виявлялося в основній групі – 39,8% випадків (94 хворі), тоді як у групі порівняння ця ознака виявлялася лише у 19,6% випадків (18 хворих). Неоднорідність структури ПЗ спостерігалася приблизно з рівною частотою в обох групах – у 95,3% випадків (225 хворих) в основній групі та у 95,7% випадків (88 хворих) у групі порівняння. Зниження ехогенності тканини ПЗ виявлялося у 178 (75,4%) хворих основної групи та у 23 (25,0%) хворих групи порівняння. Підвищення ехогенності тканини ПЗ спостерігалось у 58 (25,6%) хворих основної групи та у 69 (75,0%) хворих групи порівняння. Нечіткість контурів ПЗ визначалася у 142 (60,2%) хворих основної групи та у 57 (62,0%) хворих групи порівняння.

Розширення вірсунгіанової протоки виявлено у 28 (11,9%) хворих основної групи та у 31 (33,7%) хворого групи порівняння. Кальцифікати тканини ПЗ були у 48 (52,2%) хворих групи порівняння та лише у 21 (8,9%) хворого основної групи. Псевдокісти ПЗ також частіше спостерігали у групі порівняння – у 19,6% випадків (18 хворих), тоді як в основній групі – у 10,6% випадків (25 хворих), тобто у групі порівняння частіше, ніж в основній групі, визначається підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст і кальцифікатів у її тканині, розширення головної панкреатичної протоки. В основній групі частіше, ніж у групі порівняння, буває збільшення всієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органа.

Більш виражене підвищення ехогенності ПЗ у хворих групи порівняння кількісно виражалось у підвищенні показника L ультразвукової гістограми. Так, у цих хворих L становив $37,2 \pm 2,0$, а у хворих основної групи – $25,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Показники обох груп вірогідно вищі, ніж у здорових, але L у групі порівняння суттєво перевищує цей показник в основній групі. Показник однорідності N був вірогідно знижений в обох групах – в основній групі до $3,1 \pm 0,2$, у групі порівняння до $3,2 \pm 0,4$. Обидва показники були нижчими, ніж у здорових осіб, але між собою суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). K_{gst} був чітко знижений у хворих обох груп порівняно з нормою: у хворих основної групи до 484 ± 35 , у хворих групи порівняння до 323 ± 49 ($p < 0,05$). K_{gst} у хворих групи порівняння був вірогідно нижчим, ніж у хворих основної групи.

Висновки

1. Для лікарського панкреатиту характерні больовий та диспептичний синдроми, причому абдомінальний біль інтенсивніший у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, а диспептичний синдром – у хворих з поєднаною етіологією ХП (лікарською та алкогольною).

2. Феномен «ухилення» панкреатичних ферментів у кров більш виражений у хворих із ізольованою лікарською етіологією панкреатиту, які приймають протитуберкульозні засоби I ряду та перебувають у початковій фазі терапії.

3. Зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ частіше розвивається і перебігає тяжче у хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем і отримують панкреотоксичні препарати.

4. Для лікарського ХП у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, характерні такі сонографічні зміни ПЗ: збільшення всієї залози або її частини, зниження ехогенності, неоднорідність структури, нечіткість контурів. При поєднаній етіології ХП частіше бувають підвищення ехогенності, кальцифікати та псевдокісти ПЗ, розширення вірсунгіанової протоки.

5. У хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем, більш значно підвищений показник L та знижений K_{gst} ультразвукової гістограми ПЗ, ніж у хворих лише з лікарською етіологією ХП.

Перспективи дослідження полягають у розробці диференційованої тактики лікування лікарського панкреатиту у хворих на туберкульоз легень.

Література:

1. Гребенев А. Л. Туберкулез поджелудочной железы. Руководство по гастроэнтерологии. Москва, 1996. Т. 3. С. 113–114.
2. Губергриц Н. Б. Поджелудочная железа при инфекционных и паразитарных заболеваниях. Донецк: Лебедь, 2008. 224 с.
3. Губергриц Н. Б., Баринаева Н. Е., Беляев В. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А., Ареф А. Р., Фоменко П. Г. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. *Мед. визуализация*. 2002. № 1. С. 48–58.
4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.
5. Про затвердження Інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 385. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006*. Київ, 2006. 64 с.
6. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006*. Київ, 2006. 64 с.
7. Філіппов Ю. О., Скирда І. Ю. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2006 рр.). *Гастроентерологія: міжвід. зб. Дніпропетровськ: Журфонд*, 2008. Вип. 40. С. 3–10.
8. Amodio A., Marconato E. Drug-induced acute pancreatitis in ulcerative colitis. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 4. P. 833.
9. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H. (eds). *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
10. Berger T. M., Cook M. J., O'Marcaigh A. S., Zimmerman D. Acute pancreatitis in a 12 year old girl after an erythromycin overdose. *Pediatrics*. 1992. Vol. 90. P. 624–626.
11. Cartmell M. T., Kingsnorth A. N., O'Reilly D. A., Porter C., Makhija R. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005. Vol. 43, No 1. P. 97–98.
12. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Sendra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. .. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–e72.
13. Di Serafino M., Ronza R., D'Auria D., Fiorentino R., Arundine D., De Leone A., Picascia S., Martino A., Crolla E., Campione S., Guida G., Molino C., Riccardi F., Romano L. Stocky/packed pancreas: a case of focal drug-induced acute pancreatitis mimicking cancer. *Tomography*. 2022. Vol. 8, No 4. P. 2073–2082.
14. Domínguez-Muñoz J. E. (ed). *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
15. Gubergrits N. B., Zagorenko Y. A. Drug-induced chronic pancreatitis associated with isoniazide. *5th Meeting of the Pancreas Club Cluj Romania*. Ckuj-Napoca (Romania), 2007. P. 16.
16. Gumaste V. V. Erythromycin induced pancreatitis. *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86. P. 725–728.
17. Hawksworth M. H. Acute pancreatitis associated with infusion of erythromycin. *Br. Med. J.* 1989. Vol. 298. P. 190–194.
18. Lankisch P. G., Dröge M., Göttersleben F. Drug induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995. Vol. 37. P. 565–567.
19. Liu B. A., Knowles S. R., Cohen L. B. Pancreatic insufficiency due to antituberculous therapy. *Ann. Pharmacother.* 1997. Vol. 31, No 6. P. 724–726.
20. Mattson K. Side effects of rifampicin: a clinical study. *Scand. J. Respir. Dis.* 1973. Vol. 82 (Suppl.). P. 8–52.
21. Paramythiotis D., Karlafti E., Veroplidou K., Fafouti M., Kaiafa G., Netta S., Michalopoulos A., Savopoulos C. Drug-induced acute pancreatitis in hospitalized COVID-19 patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, No 8. P. 1398.
22. Rabassa A. A., Trey G., Shukla U., Samo T., Anand B. S. Isoniazid induced acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. P. 433–434.
23. Reiche W., Abodunrin F., Destache C., Rangray R., Velagapudi M. Doxycycline induced pancreatitis: an uncommon complication of a common drug. *Pharmacy (Basel)*. 2022. Vol. 10, No 6. P. 144.
24. Safizadeh Shabestari S. A., Ho S. B., Chaudhary P., Nathwani R. A. Drug-induced acute pancreatitis in a bodybuilder: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2022. Vol. 16, No 1. P. 114.
25. Saini J., Marino D., Badalov N., Vugelman M., Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: an evidence based classification (revised). *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2022. Vol. 14, No 8. P. e00621.
26. Tenner S. M., Steinberg W. M. Drug-induced acute pancreatitis. *The Pancreas*. Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. Vol. 1. P. 331–342.
27. Trivedi C. D., Pitchumoni C. S. Drug-induced pancreatitis. An update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39. P. 709–716.
28. Turi S., Kraft M., Lerch M. M. Acute pancreatitis associated with metabolic, infectious, and drug-related diseases. *The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*. 2nd ed. Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 2008. P. 172–183.

УДК 161.24 002.5 085.281.221.1 06:616.37 002 036 07

doi: 10.33149/vkp.2024.01.07

UA Клінічна характеристика та діагностика лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу легень

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, О. А. Гомозова², О. О. Супрун², Ю. І. Жданюк²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: лікарський панкреатит, туберкульоз легень, рифампіцин, еритроміцин, ізоніазид

Відомо понад 70 лікарських засобів, здатних спровокувати панкреатит. Частота, особливості клінічних проявів та діагностики лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу, не вивчені. Водночас у літературі представлені відомості про панкреотоксичність деяких протитуберкульозних засобів.

Обстежено 328 хворих на туберкульоз легень, у яких на фоні лікування розвинувся лікарський гепатит. На початок нашого спостереження 92 (28,0%) хворих зловживали алкоголем, тому хронічний гепатит мав змішану етіологію, тобто розвинувся внаслідок токсичного впливу на печінку протитуберкульозних препаратів на тлі алкогольної хвороби печінки. Однак погіршення перебігу хронічного гепатиту у всіх випадках відбувалося внаслідок прийому протитуберкульозних засобів, тому ми застосовували термін «хронічний, переважно токсичний (медикаментозний) гепатит». У цих хворих ми діагностували хронічний панкреатит (ХП), тому він також мав змішану етіологію (лікарську та алкогольну). Оскільки загострення панкреатиту також відбувалося лише за прийому протитуберкульозних препаратів, то етіологія була переважно лікарською. Ці хворі з поєднанням переважно лікарського гепатиту та лікарського ХП увійшли до групи порівняння. Основну групу становили 236 (72,0%) хворих, які не зловживали алкоголем, тобто і гепатит, і ХП були лікарськими.

У результаті нашого дослідження сформульовано такі висновки. Для лікарського панкреатиту характерні больовий та диспептичний синдроми, причому абдомінальний біль інтенсивніший у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, а диспептичний синдром — у хворих з поєднаною етіологією ХП (лікарською та алкогольною). Феномен «ухилення» панкреатичних ферментів у кров більш виражений у хворих із ізольованою лікарською етіологією панкреатиту, які приймають протитуберкульозні засоби I ряду та перебувають у початковій фазі терапії. Зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність підшлункової залози частіше розвиваються і перебігають тяжче у хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем і отримують панкреотоксичні препарати. Для лікарського ХП у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, характерні такі сонографічні зміни підшлункової залози: збільшення усієї залози або її частини, зниження ехогенності, неоднорідність структури, нечіткість контурів. При поєднаній етіології ХП частіше бувають підвищення ехогенності, кальцифікати та псевдокісти підшлункової залози, розширення вірсунгіанова протока. У хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем, більш значно підвищений показник L та знижений гістографічний коефіцієнт K_{gst} ультразвукової гістограми підшлункової залози, ніж у хворих лише з лікарською етіологією ХП.

EN Clinical characteristics and diagnosis of drug-induced pancreatitis that occurred during pulmonary tuberculosis treatment

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, O. A. Gomozova², O. O. Suprun², Yu. I. Zhdanyuk²

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: drug-induced pancreatitis, pulmonary tuberculosis, rifampicin, erythromycin, isoniazid

More than 70 drugs are known to induce pancreatitis. The frequency, clinical manifestations, and diagnosis of drug-induced pancreatitis that occurred during tuberculosis treatment have not been studied. In addition, the literature provides information regarding the pancreatic toxicity of certain anti-tuberculosis drugs.

We examined 328 patients with pulmonary tuberculosis that occurred during drug-induced hepatitis treatment. Prior to our observation, 92 (28.0%) patients abused alcohol, so chronic hepatitis had a combined etiology, i.e., it occurred due to the toxic effect of anti-tuberculosis drugs on the liver against the background of alcoholic liver disease. However, the worsening of the course of chronic hepatitis occurred in all cases due to the intake of anti-tuberculosis drugs, so we used the term “chronic, predominantly toxic (drug-induced) hepatitis.” In these patients, we diagnosed chronic pancreatitis (CP), which had both a drug- and alcohol-induced combined etiology. Since the exacerbation of pancreatitis only occurred when anti-tuberculosis drugs were taken, the etiology was predominantly drug-induced. The comparison group included these patients with a combination of predominantly drug-induced hepatitis and drug-induced CP. The main group consisted of 236 (72.0%) patients who did not abuse alcohol, indicating that both hepatitis and CP were drug-induced.

The following conclusions were drawn as a result of our study. Pain and dyspeptic syndromes are typical of drug-induced pancreatitis: patients with pulmonary tuberculosis who do not abuse alcohol experience more intense abdominal pain, while patients with a combined etiology of CP (drug- and alcohol-induced) experience more intense dyspeptic syndrome. The phenomenon of “deviation” of pancreatic enzymes into the blood is more evident in patients with an isolated drug etiology of pancreatitis who are taking first-line anti-tuberculosis drugs at the start of treatment. Exo- and endocrine pancreatic insufficiencies are common and more severe in patients with pulmonary tuberculosis who abuse alcohol and receive pancreatic drugs. In patients with pulmonary tuberculosis who do not abuse alcohol, drug-induced CP is characterized by the following sonographic changes in the pancreas: complete or partial enlargement of the organ, decreased echogenicity, structural heterogeneity, and indistinct boundaries. In the combined etiology of CP, an increase in echogenicity, calcifications, pancreatic pseudocysts, and dilation of the Wirsung’s duct are more prevalent. In patients with pulmonary tuberculosis who abuse alcohol, the L index is significantly higher and the histographic coefficient K_{gst} of the ultrasound pancreatic histogram is lower than in patients with only drug-induced CP etiology.