

# Клініко-діагностичні особливості медикаментозно-індукованого панкреатиту, що розвинувся при лікуванні туберкульозу легень

**Н. Б. Губергіц**

МЦ «Медікап», Одеса, Україна

**Ключові слова:** медикаментозно-індукований панкреатит, туберкульоз легень, рифампіцин, еритроміцин, ізоніазид.

## Вступ

Медикаментозно-індукований панкреатит, тобто панкреатит, зумовлений застосуванням лікарських засобів, займає скромне місце серед етіологічних варіантів захворювання. Його частота становить близько 5% серед усіх випадків панкреатиту [18]. Однак, враховуючи зростання захворюваності на патологію органів травлення, у тому числі підшлункової залози (ПЗ) в Україні [7], нескладно уявити, що і 5% випадків гострих та хронічних панкреатитів (ХП) — це чимало конкретних пацієнтів. Відомо понад 70 лікарських засобів, здатних спровокувати панкреатит [9, 19].

У разі зловживання алкоголем або за наявності жовчнокам'яної хвороби (мікролітіазу) і паралельного застосування панкреотоксичного препарату епізоди гострого панкреатиту (панкреатичні атаки) зазвичай пов'язують із більш «звичними» етіологічними чинниками, а зв'язок із застосуванням медикаментів, якщо й помічають, вважають збігом [9, 18, 19]. У таких пацієнтів встановлення діагнозу медикаментозно-індукованого панкреатиту є особливо складним, а перебіг захворювання через продовження дії його причини (на тлі подальшого приймання відповідного препарату) стає тяжким, резистентним навіть до потужної терапії, з безперервними рецидивами.

Частота, особливості клінічних проявів та діагностики медикаментозно-індукованого панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу, не вивчені. Водночас у літературі наведено відомості про панкреотоксичність деяких протитуберкульозних засобів [10]. Відома можливість розвитку медикаментозно-індукованого панкреатиту при лікуванні рифампіцином [9, 16, 19]. Його відносять до IV класу лікарських засобів, здатних викликати панкреатит, тобто до препаратів можливого ризику, коли доведено наявність зв'язку із застосуванням ліків хоча б

в 1 випадку панкреатиту, але немає характерного для них латентного періоду та залежності між прийомом засобу та рецидивом панкреатиту, або доведено зв'язок з препаратом у більшій кількості випадків, але дані не опубліковані [20]. Про панкреотоксичність рифампіцину повідомляли K. Mattson [16], P. G. Lanckisch і співавтори [14], С. D. Tiverdi і співавтори [20]. Останній автор спостерігав 25 випадків панкреатиту, пов'язаного з прийманням рифампіцину, проте жодного разу це не було підтверджено розвитком цієї патології при повторному призначенні препарату (повторно рифампіцин не призначали). Слід врахувати, що рифампіцин належить до протитуберкульозних препаратів I ряду [5, 6].

У разі мультирезистентності мікобактерій 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 3 випадках, а також зафіксовано латентний період характерної для препарату тривалості більше ніж у 75% випадків. Панкреатит, асоційований з прийомом еритроміцину, описаний Т. М. Berger і співавторами [8], V. V. Gumaste [12], М. Н. Hawksworth [13]. С. D. Tiverdi і співавтори описали 11 випадків еритроміцин-асоційованого панкреатиту, причому в 1 випадку захворювання розвинулося знову під час повторного застосування препарату (хоча зв'язок при повторному прийомі був сумнівним) [20]. Однак у патогенезі панкреатиту, спричиненого передозуванням еритроміцину, крім панкреотоксичності препарату, має значення його прокінетична активність з можливістю розвитку спазму сфінктера Одді та внутрішньопротокової панкреатичної гіпертензії [18].

Причиною медикаментозно-індукованого панкреатиту може бути також ізоніазид, який входить до схем лікування пацієнтів із туберкульозом 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 1 випадку. Повторний розвиток захворювання при лікуванні ізоніазидом доведено А. А. Rabassa і співавторами [17].

Опубліковано роботи, в яких описано розвиток панкреатиту за застосування відразу кількох протитуберкульозних засобів. Так, В. А. Liu і співавтори діагностували панкреатит у пацієнта з туберкульозом при лікуванні ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом [15].

Слід враховувати також, що при туберкульозі розвивається неспецифічне ураження ПЗ внаслідок інтоксикації, гіпоксемії, що, ймовірно, підвищує ризик розвитку медикаментозно-індукованого панкреатиту та знижує толерантність ПЗ до токсичної дії протитуберкульозних засобів [1, 2, 11].

Незважаючи на викладені вище дані літератури, діагностику та лікування медикаментозно-індукованого панкреатиту при туберкульозі не розроблено.

**Мета дослідження:** вивчити частоту, клінічні прояви, лабораторні та інструментальні дані при медикаментозно-індукованому панкреатиті у пацієнтів з туберкульозом легень.

#### Матеріали та методи

Обстежено 328 пацієнтів з туберкульозом легень, у яких на тлі лікування розвинувся медикаментозно-індукований гепатит. Серед них 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 у всіх випадках відзначалося внаслідок застосування протитуберкульозних засобів, тому ми застосовували термін «хронічний, переважно токсичний (медикаментозний) гепатит» (відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду шифр К 71.0). У цих пацієнтів ми діагностували ХП, тому він також мав змішану етіологію (медикаментозно-індуковану та алкогольну). Оскільки загострення панкреатиту також наставало тільки під час приймання протитуберкульозних препаратів, то етіологія була переважно медикаментозно-індукованою (шифр К 86.1). Ці пацієнти з поєднанням переважно медикаментозно-індукованого гепатиту та медикаментозно-індукованого ХП увійшли до групи порівняння. Основну групу становили 236 (72,0%) хворих, які не зловживали алкоголем, тобто і гепатит, і ХП були медикаментозно-індукованими.

Оскільки метою нашого дослідження ми поставили вивчення саме медикаментозно-індукованого панкреатиту, то пацієнтів було розділено на групи залежно від того, які протитуберкульозні засоби вони приймали. Відповідно до наказів МОЗ України №№ 384 та 385 всі протитуберкульозні препарати за показаннями до їх призначення поділяють на засоби I та II ряду [5, 6]. Протитуберкульозні

препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають пацієнтам з вперше виявленим туберкульозом та рецидивами захворювання, які виділяють чутливі до цих антибактеріальних засобів мікобактерії туберкульозу (хворі I–III категорій згідно з тими самими наказами). До протитуберкульозних препаратів II ряду відносять канаміцин, амікацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протіонамід), парааміносаліцилову кислоту, циклосерин, капреоміцин, тіоацетазон. Згідно з наявними стандартами лікування, їх застосовують лише в індивідуалізованих схемах хіміотерапії у пацієнтів з туберкульозом IV категорії (тобто у хворих на хронічний туберкульоз, у яких визначається медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до препаратів I ряду, а також у пацієнтів інших категорій у разі резистентності мікобактерій до препаратів I ряду або за їх поганої переносимості) [5, 6]. З обстежених нами пацієнтів 170 (51,8%) отримували препарати I ряду, а 158 (48,2%) — лікарські засоби II ряду. В основній групі 121 (51,3%) пацієнтові було призначено протитуберкульозні засоби I ряду, а 115 (48,7%) — засоби II ряду. Відповідно, у групі порівняння — 49 (53,3%) та 43 (46,7%) хворих.

Під час аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних даних ми також враховували, у якій фазі лікування перебуває пацієнт — у початковій фазі чи у фазі продовження (підтримувальній фазі). В основній групі 52 (22,0%) хворих перебували у початковій фазі лікування, а 184 (78,0%) — у підтримувальній. У групі порівняння, відповідно, 21 (22,8%) пацієнт перебував у початковій фазі, а 71 (77,2%) — у підтримувальній фазі протитуберкульозної терапії. В основній групі активне бактеріовиділення визначалося у 96 (40,7%) пацієнтів, а в групі порівняння — у 71 (77,2%). Тобто у разі зловживання алкоголем частота активного бактеріовиділення була в 1,9 раза більшою. Крім того, основна група та група порівняння різнилися за частотою клінічних форм туберкульозу легень. В основній групі фіброзно-кавернозний туберкульоз діагностовано у 48 (20,3%) пацієнтів, а в групі порівняння — у 35 (38,0%). Інфільтративний туберкульоз легень в основній групі виявлено у 59 (25,0%) хворих, а в групі порівняння — у 24 (26,1%). Дисемінований туберкульоз легень виявлено у 19 (8,1%) пацієнтів основної групи та у 29 (31,5%) осіб з групи порівняння. Осередковий туберкульоз в основній групі визначався у 110 (46,6%) хворих, а в групі порівняння — у 4 (4,4%). Тобто у пацієнтів 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 у 107 (45,3%) хворих.

Пацієнти основної групи та групи порівняння були зіставними за статтю, віком, а також за тим рядом протитуберкульозних засобів, які вони отримували, за тією фазою лікування, в якій вони перебували (див. вище). Фіксували відмінності між групами

за частотою бактеріовиділення, клінічних форм туберкульозу легень та частотою деструкції легень, що, найімовірніше, зумовлено більш тяжким перебігом основного захворювання при зловживанні алкоголем.

Загострення ХП діагностували у разі розвитку типової клінічної картини, підвищення активності панкреатичних ферментів крові, зниження показників фекального еластазного тесту, виявлення сонографічних змін ПЗ, характерних для загострення ХП.

Вираженість скарг та пальпаторної болючості 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:

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

де:

*a* — кількість пацієнтів з вираженістю симптомів в 1 бал;

*b* — кількість пацієнтів з вираженістю симптомів у 2 бали;

*c* — кількість пацієнтів з вираженістю симптомів у 3 бали;

*d* — кількість пацієнтів із відсутністю симптомів.

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

Вміст панкреатичної еластази-1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі SanoBi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [10]. Пацієнтам 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 вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в ділянці головки ПЗ з оцінкою показника *L*, показника однорідності (*N*), гістографічного коефіцієнта *Kgst* [3].

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, зіставних за статтю та віком з обстеженими пацієнтами з туберкульозом легень.

### Результати

Під час аналізу інтенсивності абдомінального болювого синдрому залежно від того, до якої групи було віднесено хворого, ми виявили, що у пацієнтів основної групи інтенсивність болю була вищою, ніж

у групі порівняння. Так, біль був мінімальним у 67 (28,4%) пацієнтів основної та у 39 (42,4%) групи порівняння; помірним — у 88 (37,3%) хворих основної групи та у 46 (50,0%) — групи порівняння; інтенсивним — відповідно, у 81 (34,3%) та у 7 (7,6%). Відповідно до цих даних ССТ болювого синдрому в основній групі становив 2,06, а в групі порівняння — 1,65.

Іррадіація болю в обстежених пацієнтів була такою: за типом лівого напівпояса — у 138 (42,1%); за типом повного пояса — у 111 (33,8%); у передсерцеву ділянку — у 38 (11,6%); у ліве плече — у 26 (7,9%); у ліву ключицю — у 31 (9,5%); під ліву лопатку — у 14 (4,3%); у ліву половину нижньої щелепи — в 11 (3,4%); у праве плече та під праву лопатку — у 109 (33,2%) осіб. 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 медикаментозно-індукованому ураженні печінки та ПЗ. Так, усі випадки іррадіації у праве плече та під праву лопатку, а також 79 (71,2%) зі 111 випадків іррадіації за типом повного пояса відзначено в основній групі.

Деякі відмінності між групами було виявлено під час аналізу засобів, що виявилися ефективними в купіруванні або зменшенні вираженості болювого синдрому. Зокрема, 165 (69,9%) з 236 пацієнтів основної групи відзначали полегшення після прийому *per os* або парентерального введення (залежно від інтенсивності болю) міотропних спазмолітиків (дротаверин, папаверин) або М-холінолітиків (пірензепін, атропін), а також після прийому нітрогліцерину. Ці ж засоби в групі порівняння справляли ефект лише у 23 (25,0%) з 92 пацієнтів. Усі хворі відзначали різного ступеня полегшення від накладання холоду на ліве підбер'я. Одним із засобів зменшення вираженості або купірування болю були ферментні препарати, причому частота їх ефективності не залежала від групи пацієнтів.

Диспептичні явища відзначали в усіх обстежених хворих на ХП. Вони були представлені відрижкою у 172 (52,4%) пацієнтів; печією — у 94 (28,7%); нудотою — у 112 (34,1%); блюванням — у 33 (10,1%); здуттям живота — у 109 (33,2%); відчуттям гиркоти у роті — у 74 (22,6%). Порушення випорожнень у вигляді запорів відзначали 73 (22,3%) хворих, у вигляді послаблення випорожнень — у 94 (28,7%), чергування запорів та проносів — у 69 (21,0%). Із перелічених вище явищ диспепсії дещо частіше пацієнтів основної групи турбувала гиркота у роті — 62 (83,8%) особи із тих, хто висловлював таку скаргу. Метеоризм та послаблення випорожнень, навпаки, частіше виявляли у учасників групи порівняння. Так, 73 (67,0%) пацієнти з тих, хто скаржився на здуття живота, входили до групи порівняння. 56 (59,6%) учасників, які відзначали послаблення випорожнень, також належали до групи порівняння. ССТ диспептичних явищ була вищою 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, відмічали у 42 (12,8%) пацієнтів. Ще у 12 (3,7%) хворих ендокринна недостатність ПЗ визначалася лише при лабораторному дослідженні. Панкреатогенний цукровий діабет частіше діагностували у учасників групи порівняння — у 32 (34,8%) пацієнтів цієї групи. В основній групі цукровий діабет виявлено у 22 (9,3%) хворих.

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

Показники фекальної панкреатичної еластази-1 також вказували на більшу вираженість зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у учасників 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, тяжку панкреатичну недостатність (показники фекальної еластази-1 <100 мкг/г) виявлено у 39 (42,4%) осіб групи порівняння та у 50 (21,2%) пацієнтів основної групи. Відповідно, помірну панкреатичну недостатність за результатами дослідження еластази калу (показник від 100 до 150 мкг/г) зафіксовано у 19 (20,7%) осіб групи порівняння та у 49 (20,8%) хворих основної групи. Легку панкреатичну недостатність (показник еластази калу від 150 до 200 мкг/г) виявлено у 23 (25,0%) учасників групи порівняння та у 59 (25,0%) пацієнтів основної групи. Нормальні показники еластази калу (>200 мкг/г) зберігалися у 11 (11,9%) осіб з групи порівняння та у 78 (33,0%) хворих основної групи.

На тлі протитуберкульозної терапії частота підвищення  $\alpha$ -амілази в крові в 2,5–3,0 раза становила 48,2% (у 158 пацієнтів); більш ніж у 3,0 раза — 19,2% (у 63 хворих). У решти 107 (32,6%) пацієнтів відзначалося підвищення показників  $\alpha$ -амілази в 1,1–2,4 раза. Частота підвищення панкреатичної ізоамілази в крові була дещо вищою. Так, показники були підвищеними, відповідно, у 169 (51,5%), 74 (22,6%) та 85 (25,9%) пацієнтів. Навпаки, активність ліпази підвищувалася рідше — лише у 256 (78,0%) хворих.

В основній групі значне підвищення активності  $\alpha$ -амілази в крові (у 2,5–3,0 раза) відмічали у 134 (56,8%) пацієнтів, а в групі порівняння — у 24 (26,1%).

Важливо, що підвищення показників ферментів крові було більш значним у початковій фазі лікування з приводу туберкульозу легень порівняно з підтримувальною фазою. Так, підвищення активності  $\alpha$ -амілази в крові у 2,5–3,0 раза спостерігалось у 49 (67,1%) пацієнтів, які перебували в початковій

фазі протитуберкульозної терапії, та у 109 (42,7%) хворих у підтримувальній фазі лікування.

Слід зазначити також, що гіперферментемія розвивалася значно частіше у пацієнтів, які приймали протитуберкульозні препарати I ряду. Підвищення показників  $\alpha$ -амілази в крові в 2,5–3,0 раза зареєстровано у 98 (57,6%) хворих, яким було призначено лікарські засоби I ряду, та у 60 (38,0%) осіб, які отримували препарати II ряду.

У діагностиці та оцінці тяжкості медикаментозно-індукованого ХП ми надавали особливого значення результатам сонографії ПЗ. Збільшення розмірів усієї ПЗ або її частини частіше виявлялося в основній групі — 39,8% (94 пацієнти) випадків, тоді як у групі порівняння ця ознака фіксувалася лише у 19,6% (18 хворих) випадків. Неоднорідність структури ПЗ відзначалася приблизно з рівною частотою в обох групах — у 95,3% (225 пацієнтів) випадків в основній групі та у 95,7% (88 осіб) — у групі порівняння. Зниження ехогенності тканини ПЗ виявлялося у 178 (75,4%) хворих основної групи та у 23 (25,0%) осіб групи порівняння. Підвищення ехогенності тканини ПЗ спостерігалось у 58 (25,6%) хворих основної групи та у 69 (75,0%) з групи порівняння. Нечіткість контурів ПЗ визначалася у 142 (60,2%) пацієнтів основної групи та у 57 (62,0%) з групи порівняння. Розширення вірсунгової протоки виявлено у 28 (11,9%) хворих основної групи та у 31 (33,7%) з групи порівняння. Кальцифікати тканини ПЗ відзначали у 48 (52,2%) пацієнтів групи порівняння та лише у 21 (8,9%) з основної групи. Псевдокісти ПЗ також частіше відмічали у групі порівняння — у 19,6% (18 пацієнтів) випадків, тоді як в основній групі — у 10,6% (25 хворих). Тобто у групі порівняння частіше, ніж в основній групі, визначається підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів у її тканині, розширення головної панкреатичної протоки. В основній групі частіше, ніж у групі порівняння, виявляється збільшення всієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органу.

Більш виражене підвищення ехогенності ПЗ у пацієнтів групи порівняння кількісно виражалось у збільшенні показника  $L$  ультразвукової гістограми. Так, у цих хворих  $L$  становив  $37,2 \pm 2,0$ , а у представників основної групи —  $25,3 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ). Показники обох груп є достовірно вищими, ніж у здорових, але  $L$  у групі порівняння суттєво перевищує цей показник в основній групі. Показник однорідності був достовірно зниженим в обох групах: в основній — до  $3,1 \pm 0,2$ , у групі порівняння — до  $3,2 \pm 0,4$ . Обидва показники були нижчими, ніж у здорових, але між собою суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Гістографічний коефіцієнт був виражено зниженим у пацієнтів обох груп порівняно з нормою: у пацієнтів основної групи — до  $48,4 \pm 3,5$ , у осіб з групи порівняння — до  $32,3 \pm 4,9$  ( $p < 0,05$ ). Гістографічний коефіцієнт у учасників групи порівняння був достовірно нижчим, ніж у хворих основної групи.

### Висновки

**1.** Для медикаментозно-індукованого панкреатиту характерними є больовий та диспептичний

синдрому, причому абдомінальний біль є інтенсивнішим у пацієнтів з туберкульозом легень, які не зловживають алкоголем, а диспептичний синдром — у осіб з поєднаною етіологією ХП (медикаментозно-індукованою та алкогольною).

**2.** Феномен ухилення панкреатичних ферментів у кров більш виражений у пацієнтів з ізольованою медикаментозно-індукованою етіологією панкреатиту, які приймають протитуберкульозні засоби I ряду та перебувають у початковій фазі терапії.

**3.** Зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ частіше розвивається та має тяжчий перебіг у пацієнтів з туберкульозом легень, які зловживають алкоголем та отримують панкреотоксичні препарати.

### Список використаної літератури

1. Гребенев А. Л. Туберкулез поджелудочной железы. Руководство по гастроэнтерологии. М., 1996; 3: 113–114.
2. Губергриц Н. Б. Поджелудочная железа при инфекционных и паразитарных заболеваниях. Донецк: Лебедь; 2008. 224 с.
3. Губергриц Н. Б., Барінова Н. Е., Беляєв В. В. и соавт. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. Мед. визуализация. 2002; 1: 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 р. № 385. Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія. Наказ МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384: норматив.-директив. правові док. Київ; 2006. 64 с.
6. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. Наказ МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384. Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія. Наказ МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384: норматив.-директив. правові док. Київ; 2006. 64 с.
7. Філіппов Ю. О., Скірда 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; 40: 3–10.
8. Berger T., Cook W., O'Marcaigh A. et al. Acute pancreatitis in a 12-year-old girl after an erythromycin overdose. Pediatrics. 1992; 90(4): 624–6.
9. Cartmell M., Kingsnorth A., O'Reilly D. et al. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis. Clin Chem Lab Med. 2005; 43(1): 97–8. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.015>.
10. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. J. E. Dominguez-Munoz (Ed.). Oxford: Wiley Blackwell; 2021. 698 p.
11. Gubergrits N. B., Zagorenko Y. A. Drug-induced chronic pancreatitis associated with isoniazide. 5<sup>th</sup> Meeting of the Pancreas Club Cluj Romania. Ckuj-Napoca (Romania), 2007: 16.
12. Gumaste V. Erythromycin-induced pancreatitis. Am J Med. 1989; 86(6 Pt. 1): 725. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90456-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90456-7).
13. Hawksworth C. Acute pancreatitis associated with infusion of erythromycin lactobionate. BMJ. 1989; 298(6667): 190. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6667.190-a>.
14. Lankisch P., Dröge M., Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. Gut. 1995; 37(4): 565–7. <https://doi.org/10.1136/gut.37.4.565>.
15. Liu B., Knowles S., Cohen L. et al. Pancreatic insufficiency due to antituberculous therapy. Ann Pharmacother. 1997; 31(6): 724–6. <https://doi.org/10.1177/106002809703100610>.
16. Mattson K. Side effects of rifampicin. A clinical study. Scand J Respir Dis Suppl. 1973; 82: 1–52.
17. Rabassa A., Trey G., Shukla U. et al. Isoniazid-induced acute pancreatitis. Ann Intern Med. 1994; 121(6): 433–4. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-6-199409150-00007>.
18. Saini J., Marino D., Badalov N. et al. Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based classification (revised). Clin Transl Gastroenterol. 2023; 14(8): e00621. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000621>.
19. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H. et al. (Eds.). Oxford: Willey Blackwell; 2018. 1173 p.
20. Trivedi C., Pitchumoni C. Drug-induced pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol. 2005; 39(8): 709–16. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000173929.60115.b4>.

UA **Клініко-діагностичні особливості медикаментозно-індукованого панкреатиту, що розвинувся при лікуванні туберкульозу легень**

**Н. Б. Губергіц**

МЦ «Медікап», Одеса, Україна

**Ключові слова:** медикаментозно-індукований панкреатит, туберкульоз легень, рифампіцин, еритроміцин, ізоніазид.

**Мета.** Вивчити частоту, клініко-діагностичні особливості та особливості перебігу медикаментозно-індукованого панкреатиту, що розвинувся під час лікування з приводу туберкульозу легень, залежно від застосовуваних протитуберкульозних засобів та впливу алкогольного чинника.

**Матеріали та методи.** Обстежено 328 пацієнтів з туберкульозом легень, у яких на тлі протитуберкульозної терапії розвинулися ознаки ураження печінки та підшлункової залози. Хворих було розділено на групи за видами застосовуваних препаратів (I або II ряду) та наявністю зловживання алкоголем. Виконувалися клінічна оцінка симптомів, біохімічні дослідження активності  $\alpha$ -амілази, панкреатичної ізоамілази та ліпази, визначення фекальної еластази-1, копроскопія та сонографічне обстеження підшлункової залози з гістографічною оцінкою структури.

**Результати.** Встановлено, що медикаментозно-індукований панкреатит частіше розвивався у разі застосування ізоніазиду, рифампіцину та еритроміцину. У пацієнтів без алкогольного навантаження відзначався більш виражений абдомінальний біль (середній ступінь тяжкості — 2,06), значна гіперферментемія і характерні ультразвукові ознаки: збільшення розмірів залози, зниження ехогенності і нечіткість контурів. У пацієнтів з поєднаним (медикаментозно-індукованим та алкогольним) ураженням переважали диспептичні розлади, явища екзокринної недостатності, кальцифікати, псевдокісти і розширення вірсунгової протоки. Підвищення панкреатичних ферментів найчастіше реєструвалося на початковій фазі терапії та у разі застосування препаратів I ряду.

**Висновки.** Медикаментозно-індукований панкреатит при лікуванні туберкульозу легень характеризується вираженими больовим і диспептичним синдромами, гіперферментемією і типовими сонографічними змінами підшлункової залози. Алкоголь ускладнює перебіг захворювання, спричиняючи розвиток екзо- та ендокринної недостатності. Перспективи подальших

досліджень пов'язані з розробкою диференційованих підходів до профілактики та терапії медикаментозно-індукованого панкреатиту у пацієнтів з туберкульозом.

EN **Peculiarities of clinics and diagnostics of drug-induced pancreatitis, developed in treatment of pulmonary tuberculosis**

**N. B. Gubergits**

Medicap Medical Centre, Odesa, Ukraine

**Key words:** drug-induced pancreatitis, pulmonary tuberculosis, rifampin, erythromycin, isoniazid.

**Aim.** To study the frequency, clinical and diagnostic features, and characteristics of the course of drug-induced pancreatitis (DIP) that developed during treatment for pulmonary tuberculosis, depending on the anti-tuberculosis drugs used and the influence of alcohol consumption.

**Materials and methods.** We examined 328 patients with pulmonary tuberculosis who developed signs of liver and pancreas damage during anti-tuberculosis therapy. Patients were divided into groups according to the type of drugs used (first or second line) and the presence of alcohol abuse. Clinical assessment of symptoms, biochemical studies of  $\alpha$ -amylase, pancreatic isoamylase and lipase activity, determination of faecal elastase-1, coproscopy and sonographic examination of the pancreas with histographic assessment of the structure were performed.

**Results.** It was found that DIP developed more often with the use of isoniazid, rifampicin, and erythromycin. Patients without alcohol consumption had more severe abdominal pain (average severity 2.06), significant hyperfermentemia, and characteristic ultrasound signs — enlargement of the gland, decreased echogenicity, and blurred contours. In patients with combined (drug-alcohol) damage, dyspeptic disorders, exocrine insufficiency, calcifications, pseudocysts, and dilation of the Wirsung duct prevailed. An increase in pancreatic enzymes was most often recorded in the initial phase of therapy and when using first-line drugs.

**Conclusions.** DIP in the treatment of pulmonary tuberculosis is characterized by pronounced pain and dyspeptic syndromes, hyperfermentemia, and typical sonographic changes in the pancreas. Alcohol aggravates the course of the disease, contributing to the development of exocrine and endocrine insufficiency. Prospects for further research are related to the development of differentiated approaches to the prevention and treatment of DIP in patients with tuberculosis.