

УДК 616.37-02:616.24-002-085.281.221.1]-073.432.19.

Н.Б.Губергриц, А.Е.Клочков

СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, РАЗВИВШИМСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Резюме. В статье описаны результаты обследования 328 больных с туберкулезом легких, у которых на фоне специфической терапии развилось сочетание лекарственного панкреатита и лекарственного гепатита. Представлены результаты сонографии и ультразвуковой гистографии поджелудочной железы, выявлены различия в структурных изменениях органа в зависимо-

сти от того, имело ли место злоупотребление алкоголем. Данные ультразвуковой гистографии отличаются от нормы.

Ключевые слова: лекарственный панкреатит, туберкулез легких, поджелудочная железа, сонография, ультразвуковая гистография.

Введение. Вызванный лекарственными препаратами панкреатит, т. е. лекарственный панкреатит, развивается значительно реже, чем другие этиологические варианты заболевания. Частота лекарственного панкреатита составляет около 5 % среди всех случаев панкреатита. Однако, учитывая рост заболеваемости патологии органов пищеварения, в т. ч. поджелудочной железы (ПЖ) в Украине, ясно, что и 5 % случаев острых и хронических панкреатитов (ХП) – это большое количество больных. Описаны случаи развития лекарственного панкреатита, вызванного более, чем 70 лекарственными средствами [3].

Частота, особенности клинических проявлений и диагностики лекарственного панкреатита, развившегося при лечении туберкулеза, не изучены. В то же время, в литературе представлены сведения о панкреатотоксичности некоторых противотуберкулезных средств [4]. Известна возможность развития лекарственного панкреатита при лечении рифампицином [10]. Его относят к IV классу препаратов, способных вызвать панкреатит, то есть к препаратам возможного риска, когда доказано наличие связи с препаратом хотя бы в одном случае панкреатита, но нет характерного для препарата латентного периода и зависимости между приемом средства и рецидивом панкреатита, или доказана связь с препаратом в большем количестве случаев, но данные не опубликованы. О панкреатотоксичности рифампицина известно [8, 10]. Сообщалось о 25 случаях панкреатита, связанного с приемом рифампицина, однако ни разу это не было подтверждено развитием панкреатита при повторном назначении препарата (повторно рифампицин не назначали) [11]. Следует учесть, что рифампицин относят к противотуберкулезным препаратам I ряда [2].

При мультирезистентности микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам I ряда возможно назначение макролидов [2]. Эритромицин относят к препаратам II класса, когда доказано наличие связи панкреатита с препаратом хотя бы в трёх случаях + имеет место латентный период характерной для препарата длительности более, чем в 75 % случаев. Описан панкре-

атит, ассоциированный с приемом эритромицина [5, 6]. С.Д.Тиверди et al. описали 11 случаев эритромицин-ассоциированного панкреатита, причем в одном случае заболевание развилось вновь при повторном приеме препарата (хотя связь при повторном приеме была сомнительной). Однако, в патогенезе панкреатита, вызванного передозировкой эритромицина, кроме панкреатотоксичности препарата, имеет значение его прокинетическая активность с возможностью развития спазма сфинктера Одди и внутрипротоковой панкреатической гипертензии [11].

Причиной лекарственного панкреатита может быть также изониазид, который входит в схемы лечения туберкулеза как при наличии, так и при отсутствии резистентности к противотуберкулезным средствам [2]. Причем, изониазид относят к I классу панкреатотоксичных препаратов, то есть когда доказан рецидив панкреатита после повторного приема средства хотя бы в одном случае. Доказано повторное развитие заболевания при лечении изониазидом [7].

Опубликованы работы, в которых описано развитие панкреатита при приеме сразу нескольких противотуберкулезных средств. Диагностирован панкреатит у больного туберкулезом при лечении изониазидом, рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом [9].

Особенности структурных изменений ПЖ у больных с лекарственным панкреатитом, развившимся при лечении противотуберкулезными средствами, не изучены.

Цель исследования. Изучить сонографические изменения ПЖ у больных с лекарственным панкреатитом, который развился при лечении туберкулеза легких.

Материал и методы. Обследованы 328 больных с туберкулезом легких, у которых на фоне лечения развился лекарственный гепатит. Среди больных было 212 (64,6 %) мужчин и 116 (35,4 %) женщин в возрасте от 28 до 67 лет. До начала нашего наблюдения 92 (28,0 %) больных злоупотребляли алкоголем, поэтому хронический гепатит имел смешанную этиологию, то есть развился вследствие токсического влияния на пе-

чень противотуберкулезных препаратов на фоне алкогольной болезни печени. Однако, ухудшение течения хронического гепатита во всех случаях имело место вследствие приема противотуберкулезных средств, поэтому мы применяли термин «хронический, преимущественно токсический (медикаментозный) гепатит» (в соответствии с МКБ-10 шифр К 71.0). У этих больных мы диагностировали ХП, поэтому он также имел смешанную этиологию (лекарственную и алкогольную). Так как обострение панкреатита наступало только при приеме противотуберкулезных препаратов, то этиология была преимущественно лекарственной (шифр К 86.1). Эти больные с сочетанием преимущественно лекарственного гепатита и лекарственного ХП вошли в группу сравнения. Основную группу составили 236 (72,0 %) больных, которые не злоупотребляли алкоголем, то есть и гепатит, и ХП были лекарственными.

Так как мы целью нашего исследования поставили изучение именно лекарственного панкреатита, то больные были разделены на группы в зависимости от того, какие противотуберкулезные средства они принимали. В соответствии с приказами № 384 и 385 МЗ Украины все противотуберкулезные препараты по показаниям к их назначению делят на средства I и II ряда [2]. Противотуберкулезные препараты I ряда (изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол, пипразинамид) назначают больным с впервые выявленным туберкулезом и рецидивами заболевания, которые выделяют чувствительные к этим антибактериальным средствам микобактерии туберкулеза (больные I-III категорий согласно тем же приказам). К противотуберкулезным препаратам II ряда относят канамицин, амикацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), этионамид (протионамид), ПАСК, циклосерин, капреомицин, тиаоцетазон. Согласно существующим стандартам лечения их применяют только в индивидуализированных схемах химиотерапии у больных с туберкулезом IV категории (то есть у больных с хроническим туберкулезом, у которых определяется медикаментозная резистентность микобактерий туберкулеза к препаратам I ряда, а также у больных других категорий при резистентности микобактерий к препаратам I ряда или при их плохой переносимости) [2]. Из обследованных нами больных 170 (51,8 %) пациентов получали препараты I ряда, а 158 (48,2 %) пациентов – препараты II ряда. В основной группе 121 (51,3 %) больному были назначены противотуберкулезные средства I ряда, а 115 (48,7 %) больным – средства II ряда. Соответственно в группе сравнения – 49 (53,3 %) и 43 (46,7 %) больных.

При анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных мы также учитывали, в какой фазе лечения находится больной – в начальной фазе или в фазе продолжения (поддерживающей фазе). В основной группе 52 (22 %) больных находились в начальной фазе лечения, а 184 (78 %) больных – в поддерживающей фазе. В

группе сравнения, соответственно 21 (22,8 %) больной находился в начальной фазе, а 71 (77,2 %) больной – в поддерживающей фазе противотуберкулезной терапии. В основной группе активное бактериовыделение определялось у 96 (40,7 %) больных, а в группе сравнения – у 71 (77,2 %) больного. То есть при злоупотреблении алкоголем частота активного бактериовыделения была в 1,9 раза больше. Кроме того, основная группа и группа сравнения различались по частоте клинических форм туберкулеза легких. В основной группе фиброзно-кавернозный туберкулез диагностирован у 48 (20,3 %) больных, а в группе сравнения – у 35 (38 %) больных. Инфильтративный туберкулез легких в основной группе выявлен у 59 (25 %) больных, а в группе сравнения – у 24 (26,1 %) больных. Диссеминированный туберкулез легких выявлен у 19 (8,1 %) больных основной группы и у 29 (31,5 %) больных группы сравнения. Очаговый туберкулез в основной группе определялся у 110 (46,6 %) больных, а в группе сравнения – у 4 (4,4 %) больных. То есть, у больных группы сравнения, которые злоупотребляли алкоголем, чаще диагностировали более тяжелые формы туберкулеза легких – фиброзно-кавернозный, диссеминированный. В этой же группе чаще, чем в основной, определялся деструктивный процесс: соответственно у 59 (64,1 %) больных и у 107 (45,3 %) больных.

Больные основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, а также по тому ряду противотуберкулезных средств, которые они получали, по той фазе лечения, в которой они находились. Имели место различия между группами по частоте бактериовыделения, клинических форм туберкулеза легких и частоте деструкции легких, что, наиболее вероятно, обусловлено более тяжелым течением основного заболевания при злоупотреблении алкоголем.

Обострение ХП диагностировали при развитии типичной клинической картины, подъеме активности панкреатических ферментов крови, снижении результатов фекального эластазного теста, выявлении сонографических изменений ПЖ, характерных для обострения ХП.

Выполняли сонографию ПЖ (аппарат ALOKA SSD-630, Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, экзогенность, диаметр вирсунгианова протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в области головки ПЖ с оценкой показателя L, показателя однородности (N), гистографического коэффициента K_{gst} [1].

Контрольную группу составили 30 практически здоровых, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными туберкулезом легких.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты сонографии ПЖ различались в двух группах обследованных пациентов. Увеличение размеров всей ПЖ или ее части чаще выявлялось в основной группе – 39,8 % (94 больных) случа-

ев, тогда как в группе сравнения этот признак выявлялся только в 19,6 % (18 больных) случаев. Неоднородность структуры ПЖ имела место приблизительно с равной частотой в обеих группах – в 95,3 % (225 больных) случаев в основной группе и в 95,7 % (88 больных) случаев в группе сравнения. Снижение экзогенности ткани ПЖ выявлялось у 178 (75,4 %) больных основной группы и у 23 (25 %) больных группы сравнения. Повышение экзогенности ткани ПЖ наблюдалось у 58 (25,6 %) больных основной группы и у 69 (75 %) больных группы сравнения. Нечеткость контуров ПЖ определялась у 142 (60,2 %) больных основной группы и у 57 (62 %) больных группы сравнения. Расширение вирсунгианова протока выявлено у 28 (11,9 %) больных основной группы и у 31 (33,7 %) больного группы сравнения. Кальцификаты ткани ПЖ имели место у 48 (52,2 %) больных группы сравнения и лишь у 21 (8,9 %) больного основной группы. Псевдокисты ПЖ также чаще имели место в группе сравнения – в 19,6 % (18 больных) случаев, тогда как в основной группе – в 10,6 % (25 больных) случаев. То есть, в группе сравнения чаще, чем в основной группе, определяется повышение экзогенности ткани ПЖ, наличие псевдокист и кальцификатов в ее ткани, расширение главного панкреатического протока. В основной группе чаще, чем в группе сравнения, имеют место увеличение всей ПЖ или ее части, а также снижение экзогенности паренхимы органа.

Более выраженное повышение экзогенности ПЖ у больных группы сравнения количественно выражалось в увеличении показателя L ультразвуковой гистограммы. Так, у этих больных L составил $37,2 \pm 2,0$, а у больных основной группы – $25,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Показатели обеих групп достоверно выше, чем у здоровых, но L в группе сравнения существенно превышает этот показатель в основной группе. Показатель однородности был достоверно снижен в обеих группах – в основной группе до $3,1 \pm 0,2$, в группе сравнения до $3,2 \pm 0,4$. Оба показателя были ниже, чем у здоровых, но между собой существенно не отличались ($p > 0,05$). Гистографический коэффициент был отчетливо снижен у больных обеих групп по сравнению с нормой – у больных основной группы до $48,4 \pm 3,5$, у больных группы сравнения до $32,3 \pm 4,9$ ($p < 0,05$). Гистографический коэффициент у больных группы сравнения был достоверно ниже, чем у больных основной группы.

Выводы

1. Для лекарственного хронического панкреатита у больных туберкулезом легких, не злоупотребляющих алкоголем, характерны следующие сонографические изменения поджелудочной железы: увеличение всей железы или ее части, снижение экзогенности, неоднородность структуры, нечеткость контуров. При сочетанной этиологии хронического панкреатита чаще имеют место повышение экзогенности, кальцификаты и псевдокисты поджелудочной железы, расширение вирсунгианова протока.

2. У больных туберкулезом легких, злоупотребляющих алкоголем, более значительно повышен показатель L и снижен K_{gst} ультразвуковой гистограммы поджелудочной железы, чем у больных только с лекарственной этиологией хронического панкреатита.

Перспективы дальнейших исследований.

Перспективы состоят в изучении динамики сонографических изменений поджелудочной железы у больных туберкулезом легких с лекарственным хроническим панкреатитом под влиянием различных вариантов лечения.

Литература

1. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н.Б.Губергриц, Н.Е.Барина, В.В.Беляев [и др.] // Мед. визуализация. – 2002. – № 1. – С. 48-58.
2. 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: норматив.-директив. правові док. – К., 2006. – 87 с.
3. Філіппов Ю.О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997-2006 рр.) / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2008. – Вип. 40. – С. 3-10.
4. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E.Dominguez-Munoz. – Oxford [et al.] // A Blackwell Publ. Co, 2005. – 535 p.
5. Gumaste V.V. Erythromycin induced pancreatitis / V.V.Gumaste // Am. J. Med. – 1989. – Vol. 86. – P. 725-728.
6. Hawksworth M.H. Acute pancreatitis associated with infusion of erythromycin / M.H.Hawksworth // Br. Med. J. – 1989. – Vol. 298. – P. 190-194.
7. Isoniazid induced acute pancreatitis / A.A.Rabassa, G.Trey, U.Shukla [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 121. – P. 433-434.
8. Lankisch P.G. Drug induced pancreatitis: incidence and severity / P.G.Lankisch, M.Dröge, F.Gottersleben // Gut. – 1995. – Vol. 37. – P. 565-567.
9. Liu B.A. Pancreatic insufficiency due to antituberculous therapy / B.A.Liu, S.R.Knowles, L.B.Cohen // Ann. Pharmacother. – 1997. – Vol. 31, № 6. – P. 724-726.
10. Mattson K. Side effects of rifampicin : a clinical study / K.Mattson // Scand. J. Respir. Dis. – 1973. – Vol. 82 (Suppl.). – P. 8-52.
11. Trivedi C.D. Drug-induced pancreatitis. An update / C.D.Trivedi, C.S.Pitchumoni // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 709-716.

СОНОГРАФІЧНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЛІКАРСЬКИЙ ПАНКРЕАТИТ, ЯКИЙ РОЗВИНУВСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ*Н.Б.Губергриц, О.Є.Клочков*

Резюме. У статті наведені результати обстеження 328 хворих на туберкульоз легень, у яких на тлі специфічної терапії розвинулося сполучення лікарського панкреатиту й лікарського гепатиту. Наведено результати сонографії та ультразвукової гістографії підшлункової залози, виявлено розходження в структурних змінах органа залежно від того, чи мало місце зловживання алкоголем. Дані ультразвукової гістографії відрізняються від норми.

Ключові слова: лікарський панкреатит, туберкульоз легенів, підшлункова залоза, сонографія, ультразвукова гістографія.

SONOGRAPHIC CHANGES OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED PANCREATITIS DEVELOPED IN THE PROCESS OF TREATMENT OF PULMUNORY TUBERCULOSIS*N.B.Gubergrits, A.E.Klochkov*

Abstract. The paper describes the results of an examination of 328 patients with pulmonary tuberculosis, who developed against a background of specific therapy a combination of drug-induced pancreatitis and drug-induced hepatitis. The results of sonography and ultrasound hystography of the pancreas are presented, distinctions have been detected in the structure of the organ, depending on whether there was an alcohol abuse. The data of ultrasound histography differ from the normal value.

Key words: drug-induced pancreatitis, pulmonary tuberculosis, pancreas, sonography, ultrasound sonography.

M.Gorky National Medical University (Donetsk)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 199-202

Надійшла до редакції 12.04.2011 року