

© Коллектив авторов, 2021
УДК: 616.37-002-07-08
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-96-99

Панкреатит: нередкие, но забытые причины

Е.Р. Донцова¹, О.В. Ремизов¹, Н.В. Новоселя²

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

²Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия

Цель: изучение причины развития панкреатита. **Материалы и методы:** клинический случай развития острого панкреатита на фоне лечения язвенного колита препаратами 5-аминосалициловой кислоты. **Методы:** клинический, лабораторно-инструментальные (биохимический анализ крови, стандартное копрологическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия). **Результаты:** опираясь на данные клиники и лабораторно-инструментальных исследований, был установлен диагноз «Лекарственный панкреатит, ассоциированный с приемом месалазина. Язвенный колит, тотальная форма, высокой степени активности. Язвенная болезнь двенадцатипёрстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, нестойкая ремиссия. Эрозивный бульбит». На фоне проводимой терапии полиферментными препаратами, ингибиторами протонной помпы, спазмолитиками, глюкокортикостероидными препаратами отмечены купирование клинических проявлений и нормализация изменённых лабораторных показателей. **Выводы:** использование препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита может сопровождаться развитием панкреатита, что необходимо учитывать в клинической практике.

Ключевые слова: этиологический фактор, острый панкреатит, язвенный колит.

Для цитирования: Донцова Е.Р., Ремизов О.В., Новоселя Н.В. Панкреатит: нередкие, но забытые причины. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):96-99. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-96-99.

Контактное лицо: Екатерина Романовна Донцова, katusha.dontsova@mail.ru.

Pancreatitis: common but forgotten causes

E. R. Doncova¹, O. V. Remizov¹, N. V. Novoselya²

¹North- Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

²Kuban State Medical Institute, Krasnodar, Russia

Objective: to study the causes of pancreatitis. **Materials and methods:** a clinical case of acute pancreatitis during the treatment of ulcerative colitis with 5-aminosalicylic acid-containing drugs. **Methods:** clinical, laboratory and instrumental (biochemical blood analysis, standard coprological examination, Ultrasound examination of the abdominal cavity, Esophagogastroduodenoscopy). **Results:** based on the data of the clinic, laboratory and instrumental studies, a diagnosis was made: drug-induced pancreatitis associated with mesalazine intake. Ulcerative colitis, total form, high degree of activity. Duodenal ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*, unstable remission. Erosive bulbitis. The indicated therapy with polyenzyme drugs, proton pump inhibitors, antispasmodics, and glucocorticosteroids resulted in the resolution of clinical manifestations and the normalization of altered laboratory parameters. **Conclusions:** the use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis may be associated with the development of pancreatitis, which must be taken into account in clinical practice.

Keywords: etiological factor, acute pancreatitis, ulcerative colitis.

For citation: Doncova E.R., Remizov O.V., Novoselya N.V. Pancreatitis: common but forgotten causes. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):96-99. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-96-99.

Corresponding author: Ekaterina R. Doncova, katusha.dontsova@mail.ru.

Введение

Как сказал великий Гиппократ, «врач должен помнить все лекарственные средства, которые прописывал больным, и помнить, какое действие они оказывали на каждого больного в зависимости от особенностей его самого и болезни. Это составляет в медицине начало, середину и конец».

Количество пациентов с воспалительными заболева-

ниями кишечника непрерывно увеличивается. Основное место в этой патологии занимают язвенный колит, болезнь Крона. По данным Белоусовой Е.А. и соавт., за последние годы отмечается рост их числа (почти в 1,5 раза), что, возможно, связано с улучшением диагностики [1].

Аминсалицилаты (5-АСК) остаются первой линией терапии воспалительных заболеваний кишечника. Последнее десятилетие основательно пополнило коллекцию препаратов для лечения кишечника. В клинические ре-

комендации были включены биологические препараты, такие как ингибиторы ФНО-альфа, устекинумаб. Тем не менее, опубликованные в Gut в 2018 г. данные за 5 лет, оценивающие результаты лечения язвенного колита в 22 европейских странах и Израиле, показали, что количество хирургических вмешательств и случаев тяжёлого течения заболевания существенно не отличалось от аналогичных, осуществлённых 20 лет назад. То есть появление биологической терапии пока не изменило естественное течение болезни. Кроме того, большинство пациентов (80,7% (95% ДИ 75,5 – 85,1%)), участвующих в клинических испытаниях иммунодепрессантов и биопрепаратов, продолжает получать 5-АСК.

Несмотря на экономическую доступность аminosалицилатов, у них имеются и недостатки. Более чем у 40% пациентов, принимающих эти препараты, выявляют клинический и / или эндоскопический рецидивы (302 / 743 в исследованиях, сравнивающих аminosалицилаты с плацебо, 416 / 871 — в исследованиях, сравнивающих 5-аминосалицилаты с сульфасалазином). Таким образом, поиск оптимальной терапии язвенного колита продолжается. Непереносимость группы 5-АСК встречается менее чем у 20% пациентов с язвенным колитом [2]. Среди возможных побочных эффектов отмечено развитие панкреатита.

По данным некоторых авторов, пациенты с такой причиной развития панкреатита встречаются в 6 – 8% случаев [3]. Потенциально широкий спектр лекарств может вызывать панкреатит, в их числе находятся азатиоприн, сульфаниламиды, фуросемид, метронидазол, тетрациклин, вальпроевая кислота и соединения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [2, 4, 5].

В рассматриваемом нами клиническом случае развитие панкреатита произошло на фоне воздействия лекарственных препаратов.

Пациентка К., 32 года, наблюдалась у гастроэнтеролога с июня 2020 г., когда обратилась с жалобами на диарею до 5 – 7 раз в сутки, с примесью крови при каждой дефекации. После выполнения тотальной фиброколоноскопии с биопсией был установлен диагноз «Язвенный колит, впервые выявленный, тотальная форма, высокой степени активности». По рекомендации врача начала прием препарата 5-аминосалициловой кислоты без сульфамида в молекуле месалазина, в таблетированной форме (1,5 г внутрь и 1 г ректально в сутки). Через неделю на фоне приёма препарата отметила появление абдоминальной боли без чёткой локализации, без связи с приёмом пищи и без диспепсических проявлений в виде тошноты и рвоты, при этом частота дефекации не изменилась. Связав симптомы с началом приёма препарата, пациентка отменила терапию и после консультации гастроэнтеролога перешла на приём месалазина в форме гранул, начиная с 1 г в сутки внутрь. В течение недели приёма отметила возвращение абдоминальной боли, но из-за невыраженности симптома продолжила терапию постепенно, увеличивая дозу до 3 г в сутки. Спустя неделю приёма 3 г препарата в форме гранул пациентка вновь отметила усиление абдоминальной боли и рецидив диспепсических проявлений в виде тошноты, что побудило её отменить вновь назначенное лечение. В июле 2020 г. пациентка обратилась в гастроэнтерологический центр специализированной поликлиники Краевой кли-

нической больницы № 2 с жалобами на дискомфорт в кишечнике перед каждой дефекацией, вздутие, урчание в животе, неоформленный стул до 5 раз в сутки с примесью крови практически при каждой дефекации, снижение веса на 6 кг за последний месяц. Результаты биохимических методов исследования показали повышенный уровень амилазы крови (до 424 ед/л), липазы крови (до 2016,8 ед/л), С-реактивного белка (22,1 мг/л), амилазы в моче (17409 ед/л). В общем анализе крови СОЭ было ускорено до 77 мм/час. В стандартном копрологическом исследовании признаков стеатореи не выявлено.

Как правило, при остром панкреатите в первую фазу развивается транзиторная гипергликемия, что чаще всего обусловлено увеличением базальной и стимулированной секреции глюкагона, а в 15% случаев возникает устойчивая гипергликемия. При благоприятном исходе уровень глюкозы нормализуется. При массивных поражениях поджелудочной железы, глубоких некрозах и в случае неоднократного рецидивирующего острого панкреатита может развиваться сахарный диабет, который характеризуется истинной гипоинсулинемией и гиперглюкагемией, требующий инсулинотерапии. По данным литературы, 1% всех случаев сахарного диабета развивается на фоне острого панкреатита [6, 7, 8]. У данной пациентки при неоднократном контроле, гипергликемии и глюкозурии натощак не выявлено.

Помимо лабораторных исследований были выполнены контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Заключение: ультразвуковые признаки гастроптоза, гастростаза, изменений поджелудочной железы (средние размеры — 32 × 17 × 25 мм), паренхима средней эхогенности, однородной эхоструктуры, очаговых изменений и объёмных образований не выявлено, панкреатический проток не расширен), гепато-билиарный тракт, по результатам исследования, выявлен не был. Заключение эзофагогастродуоденоскопии: недостаточность кардии; поверхностный гастрит; рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), эрозивный бульбит. Были впервые выявлены антитела к *Helicobacter pylori*.

Диагноз: лекарственный панкреатит, ассоциированный с приёмом месалазина; язвенный колит, тотальная форма, высокой степени активности; язвенная болезнь ДПК, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, нестойкая ремиссия; эрозивный бульбит. Были назначены преднизолон 40 мг в сутки с постепенным снижением дозы до полной отмены, полиферментные препараты 25000 – 40000 ед. на приём, ингибиторы протонной помпы 40 мг. в сутки и спазмолитики. При контроле лабораторных показателей и клинической картины мы отметили положительный клинический эффект проводимого лечения. Через неделю приёма были купированы диарейный и болевой синдромы, при этом рецидива проявлений диспепсии пациентка не отметила. Контрольные лабораторные показатели: уровень липазы и амилазы крови и амилазы мочи через неделю снизились в 3 раза по сравнению с исходными значениями. Через месяц терапии при контроле лабораторных исследований обнаружено, что изменённые показатели практически достигли нормы. К лечению был добавлен 6-Меркаптопурин 50 мг в сутки (постоянный приём с учетом массы тела). На фоне приёма

препарата через две недели при контроле клинических проявлений и лабораторных показателей отрицательных изменений выявлено не было.

В настоящее время препараты 5-АСК остаются базисными для лечения пациентов с язвенным колитом, несмотря на имеющиеся побочные эффекты. Они доказали свою эффективность как при обострении, так и для поддержания ремиссии [4, 9]. У 30% пациентов при приеме сульфасалазина отмечены нежелательные проявления, такие как лейкопения с агранулоцитозом, нарушение функции почек, токсико-аллергические поражения кожи [10, 11]. Развитие этих нежелательных проявлений связано с наличием в составе молекулы сульфаперидина, токсичность которой уже была доказана [12, 13]. Проблема токсичности решилась созданием препаратов месалазина без сульфаперидина, механизм действия которого продолжает изучаться [14]. В настоящее время большинство ведущих европейских гастроэнтерологов придерживается конвенционального, восходящего подхода к терапии пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, то есть последовательного применения групп лекарственных препаратов (Step-up-терапия): препараты месалазина и /

или кортикостероиды (в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками, при необходимости) → иммуносупрессанты → препараты биологической терапии [15]. Мы также в своем назначении придерживались этого принципа, что показало свою эффективность.

Выводы

Применение 5-АСК в лечении язвенного колита может сопровождаться рядом побочных эффектов, среди которых — развитие панкреатита. Лекарственная терапия наряду с другой этиологией (аутоиммунный, алкоголизм, муковисцидоз, обструкция протоков ПЖ) остаётся недооцененной причиной панкреатита, что нужно учитывать в реальной клинической практике.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кашченко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и Болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* -2015. - Сер.11, Вып.4. - С. 48-72. eLIBRARY ID: 25805082
2. Ransford R.A., Langman M.J. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. // *Gut.* - 2002. - V.51 (4). - P. 536-539. DOI: 10.1136/gut.51.4.536
3. *Клинические рекомендации. Острый панкреатит.* Под ред. Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф. и др. - М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2015.
4. Sutherland L., May G., Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis.// *Ann intern Med.* - 1993.-V.118(7). - P.540-549. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
5. Feagan B.G., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - V.10:CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
6. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Беляева Н.В., Загоренко Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2007. - Т. 17, №6. - С.11-17. eLIBRARY ID: 9948445
7. Лебедева А.Н., Демидова В.С., Кубышкин В.А., Шевченко Т.В. Нарушения углеводного обмена при хроническом панкреатите до и после дистальной резекции поджелудочной железы // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* - 2008. - №4. - С.16-19. eLIBRARY ID: 10026405
8. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенко А.В., Кравчук Ю.А. Принцип выбора, полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* - 2008. - № 3. - С.16-21. eLIBRARY ID: 11152321

REFERENCES

1. Glavnov P.V., Lebedeva N.N., Kashchenko V.A., Varzin S.A. Ulcer colitis and Crohn's disease. Current state of a problem of an etiology, early diagnostics and treatment (review of literature). *Bulletin of St. Petersburg State University.* 2015;11(4):48-72. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25805082
2. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002;51(4):536-9. DOI: 10.1136/gut.51.4.536
3. Kubyshekin V.A., Zatevakhin I.I., Bagненко S.F., et.al. eds. *Klinicheskie rekomendatsii. Ostriy pankreatit.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2015. (In Russ.)
4. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):540-9. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
5. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
6. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Golubova O.L., Belyaeva Y.A., Zagorenko Yu.A. Pancreatogenic diabetes mellitus. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2007;17(6):11-17. eLIBRARY ID: 9948445
7. Lebedeva A.N., Demidova V.S., Kubyshekin V.A., Shevchenko T.V. The chronic pancreatitis caused glucose metabolism disturbances before and after distal pancreatic resections. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2008;(4):16-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 10026405
8. Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Brashchenkova A.V., Kravchuk Y.A. Principle of enzyme choice in patients with chronic pancreatitis and impaired glucose tolerance. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2008;(3):16-21. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11152321
9. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Avery Jones F. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet.* 1965;1:185. DOI: 10.1016/S0140-6736(65)90972-4

9. Misiewicz J.J., Lennard-Jones J.E., Connell A.M., Baron J.H., Avery Jones F. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. // *Lancet*. – 1965. – V.1. – P.185. DOI: 10.1016/S0140-6736(65)90972-4
10. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. // *Фарматека*. – 2013. – №2 (255). – С. 42–46. eLIBRARY ID: 18911742
11. Nielsen O.H. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – V.17(3). – P. 389–393. DOI: 10.3109/00365528209182073
12. Das K.M., Eastwood M.A., McManus J.P., Sircus W. Adverse Reactions during Salicylazosulfapyridine Therapy and the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Phenotype. // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – V.289(10). – P. 491–495. DOI: 10.1056/NEJM197309062891001
13. Myers B., Evans D.N., Rhodes J., Evans B.K., Hughes B.R., et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. // *Gut*. – 1987. – V. 28 (2). – P. 196–200. DOI: 10.1136/gut.28.2.196
14. D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 19(34). – P. 5665–70. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5665
15. Ситкин С.И. Клиническая эффективность перорального месалазина и выбор терапевтического подхода при воспалительных заболеваниях кишечника. // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2009. – № 4. – С. 2–6. eLIBRARY ID: 32383862
10. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Lechenie yavennogo kolita legkogo i srednetyazhelogo techeniya. *Farmateka*. 2013;2(255):42-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18911742
11. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1982;17(3):389-93. DOI: 10.3109/00365528209182073
12. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med.* 1973;289(10):491-5. DOI: 10.1056/NEJM197309062891001
13. Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196-200. DOI: 10.1136/gut.28.2.196
14. D'Inca R, Paccagnella M, Cardin R, Pathak S, Baldo V, et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5665-70. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5665
15. Sitkin S.I. Clinical efficacy of oral mesalazine and the choice of therapeutic approach in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2009;(4):2-6. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32383862

Информация об авторах

Екатерина Романовна Донцова, аспирант кафедры внутренних болезней № 2, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия. ORCID: 0000-0001-5951-1516. E-mail: katyusha.dontsova@mail.ru.

Олег Валерьевич Ремизов, д.м.н., проф., ректор, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия. E-mail: oleg_remizov@mail.ru.

Наталья Васильевна Новоселя, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом гигиены и экологии, Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1774-9125. E-mail: ankvin@yandex.ru.

Вклад авторов

Е.Р. Донцова — получение и анализ данных, написание текста клинического случая, обзор публикаций по теме статьи;

О.В. Ремизов — обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Новоселя — анализ данных, написание текста клинического случая, обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Ekaterina R. Doncova, graduate student department of Internal Medicine Nr. 2, North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia. ORCID: 0000-0001-5951-1516. E-mail: katyusha.dontsova@mail.ru.

Oleg V. Remizov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia. E-mail: oleg_remizov@mail.ru.

Natalia V. Novoselia, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine with a course in hygiene and ecology, Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1774-9125. E-mail: ankvin@yandex.ru.

Authors' contribution

Ekaterina R. Doncova — obtaining and analysis of the data, writing the text of a clinical case, review of publications on the topic of the article;

Oleg V. Remizov — review of publications on the topic of the article;

Natalia V. Novoselia — analysis of the data, writing the text of a clinical case, review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 13.04.2021

Принято к печати / Accepted: 26.04.2021