



Острые лекарственные панкреатиты у детей

Коваленко А.А.^{1,2,3}, Ипатова М.Г.^{1,4}, Исакова К.А.⁴, Долгинов Д.М.^{1,3,4}

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова»
Департамента здравоохранения города Москвы, (ул. Садовая-Кудринская, д. 15 г. Москва, Россия)

² Федеральное государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
(ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

³ Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени
академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», (ул. Малая Пироговская дом 1а, г. Москва, 119435, Россия)

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Коваленко А.А., Ипатова М.Г., Исакова К.А., Долгинов Д.М. Острые лекарственные панкреатиты у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 175–179 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-175-179

✉ Для переписки: Коваленко Лилия Анатольевна, к.м.н., врач-токсиколог к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог; доцент кафедры

Коваленко анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста

Лилия Ипатова Мария Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика

Анатольевна В.А. Таболина педиатрического факультета Института материнства и детства педиатрического факультета

KovalenkoLA им. Академика В.А. Таболина; руководитель центра лечения аномалий развития и заболеваний гепатобилиарной
системы у детей

@rmapo.ru Исакова Ксения Александровна, ординатор первого года педиатрического факультета им. Академика В.А. Таболина
Института материнства и детства

Долгинов Дмитрий Маркович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог; ассистент кафедры детской хирургии имени
академика Ю.Ф. Исакова Института материнства и детства

Резюме

На сегодняшний день острый лекарственный панкреатит остается сложной проблемой клинической гастроэнтерологии, токсикологии и интенсивной терапии. По данным Всемирной организации здравоохранения описано более 500 препаратов, вызывающих острый панкреатит лекарственной этиологии.

В статье приведены современные представления об этиологии острых панкреатитов, вызванных приемом различных лекарственных средств. Описано клиническое наблюдение острого панкреатита у девочки 15 лет на фоне комбинированного медикаментозного отравления (карбамазепином и клозапином).

Ключевые слова: острый панкреатит, лекарственный панкреатит, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SOHEHM





<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-175-179>

Acute drug-induced pancreatitis in children

A.A. Kovalenko^{1,2,3}, M.G. Ipatova^{1,4}, K.A. Isakova⁴, D.M. Dolginov^{1,3,4}

¹ N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry, (15, Sadovaya-Kudrinskaya Str., Moscow, Russia)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya Str., Moscow, 125993, Russia)

³ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, (1a, Malaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russia)

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

For citation: Kovalenko A.A., Ipatova M.G., Isakova K.A., Dolginov D.M. Acute drug-induced pancreatitis in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 175-179. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-175-179

✉ Corresponding author:	Liliya A. Kovalenko, MD, PhD, toxicologist, anesthesiologist-resuscitator; Associate Professor, Department of Pediatric Anesthesiology, Resuscitation, and Toxicology; ORCID: 0000-0002-6704-1830
Liliya A. Kovalenko KovalenkoLA @rmapo.ru	Maria G. Ipatova, MD, PhD, Associate Professor, V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Institute of Maternity and Childhood, Faculty of Pediatrics; Head of the Center for the Treatment of Developmental Anomalies and Diseases of the Hepatobiliary System in Children; ORCID: 0000-0003-0295-4820
	Ksenia A. Isakova, First-Year Resident, V.A. Tabolin Faculty of Pediatrics, Institute of Maternity and Childhood
	Dmitry M. Dolginov, MD, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator; Assistant Professor, Yu.F. Isakov Department of Pediatric Surgery, Institute of Maternity and Childhood; ORCID: 0000-0002-0274-7461

Summary

Acute drug-induced pancreatitis remains a challenging problem in clinical gastroenterology, toxicology, and intensive care. According to the World Health Organization, more than 500 drugs have been described as causing drug-induced acute pancreatitis.

This article presents current understanding of the etiology of acute pancreatitis caused by various medications. A clinical case of acute pancreatitis in a 15-year-old girl with combined drug poisoning (carbamazepine and clozapine) is described.

Keywords: acute pancreatitis, drug-induced acute pancreatitis, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Острый лекарственный панкреатит (ОЛП) – это воспалительное заболевание поджелудочной железы, вызванное преднамеренным или непреднамеренным приемом лекарственных препаратов. На долю ОЛП приходится 0,1–2% от всех случаев острого панкреатита и, как правило, диагностируются после исключения других причин заболевания [1].

В базе данных Всемирной организации здравоохранения указано более 500 препаратов, вызывающих острый панкреатит, однако существует мало доказательств того, что большинство из этих препаратов является причиной развития острого панкреатита [2].

В 2023 г Saini J с коллегами опубликовал обновленную версию доказательной классификации острого панкреатита, вызванного лекарственными препаратами [3]. В таблице 1 представлены препараты, вызывающие острый панкреатит, с высоким уровнем доказательности: класс 1 (доказательства высокого уровня – рандомизированные контролируемые клинические исследования) и класс 2 (доказательства умеренного

уровня – исследования «случай-контроль» и/или фармако-эпидемиологические исследования).

Острый лекарственный панкреатит у детей практически не освещен в медицинской литературе. Немногочисленные статьи, доступные на медицинских ресурсах, в основном охватывают случаи панкреатитов, вызванных приемом цитостатиков у пациентов, получающих иммunoиспресивную терапию [4, 5, 6, 7]. Чаще всего пациентам с отравлениями различными химическими веществами и клиникой панкреатита, ставится диагноз «панкреатит неуточненной этиологии».

Согласно Международной Исследовательской Группе по Педиатрическому Панкреатиту (INSPPIRE, INternational Study group of Pediatric Pancreatitis) для постановки диагноза острого панкреатита необходимо наличие двух из трех критериев: наличие болей в животе, повышение уровня альфа-амилазы или липазы более чем в три раза выше границы нормы; характерные структурные изменения поджелудочной железы с помощью методов визуализации [8].

Таблица 1.
Список лекарственных препаратов, вызывающих острый панкреатит, основанный на высоком уровне доказательности (Saini J., 2023).

Уровень доказательности	Лекарственные препараты
Класс 1	Диданозин, азатиоприн, 6-меркаптопурин
Класс 2	Ацетаминофен, ингибиторы АПФ, некоторые нейролептики, бензодиазепины, ингибиторы DPP4, агонисты GLP1, ингибиторы контрольных точек иммунитета, кодеин, метимазол, метронидазол, аспарагиназа, ингибиторы протеазы, СИОЗС, вальпроевая кислота

Примечание:

ингибиторы DPP4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ингибиторы DPP-4 или глиптины), агонисты GLP1 -агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

На протяжении последних двух десятилетий одной из актуальных проблем клинической токсикологии являются отравления психофермакологическим препаратами (ПФП) в детском возрасте. По данным годовых отчетов детского токсикологического отделения ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ среди всех лекарственных интоксикаций на долю отравлений ПФП приходится до 50% случаев. В клинической картине острых отравлений ПФП имеют место нарушения со стороны всех органов и систем. Заболевание протекает с нарушением

сознания разной степени выраженности (от возбуждения ЦНС до угнетения). Тяжелые формы отравлений сопровождаются с нарушением функции внешнего дыхания и гемодинамики с развитием экзотоксического шока, нарушениями ритма и проводимости сердца. При этом сочетанный прием ПФП может приводить к летальному исходу заболевания в 50% случаев. Наиболее частыми осложнениями тяжелых форм отравлений ПФП являются острое повреждение почек (ОПП), токсическая гепато- и нефропатия [9, 10, 11].

Клинический случай

Девочка 15 лет, находилась на лечении в отделении токсикологии ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москвы с диагнозом: «Медикаментозное отравление (карбамазепин, клозапин), тяжелой степени тяжести».

Данное заболевание протекало с рядом осложнений:

Острая респираторная недостаточность. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Острое повреждение почек 2 стадии по классификации KDIGO (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) [12]. Токсическая гепатопатия легкой степени тяжести.

Из анамнеза известно, что за 5–7 часов до поступления в стационар девочка приняла неизвестное количество ПФП с суициdalной целью. Ребенок был обнаружен дома без сознания, в рвотных массах. Мамой была вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП). На догоспитальном этапе: уровень сознания соответствовал коме 2 степени по шкале Глазго, дыхание было поверхностное, частота дыхания – 10–12 в минуту, отмечались тонико-клонические судороги. В связи с развитием дыхательной недостаточности по смешанному типу (утгнетение дыхательного центра на фоне высоких доз ПФП, и аспирационно-обтурационных нарушений) бригадой СМП была проведена санация верхних дыхательных путей с последующей интубацией трахеи и переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проведено промывание желудка через зонд.

Пациентка была доставлена в отделение токсикологии, минуя приемный покой, с тонико-клоническими судорогами. На момент поступления состояние было тяжелое. При осмотре уровень сознания соответствовал коме 2–3 степени, при отключении аппарата ИВЛ самостоятельное дыхание

было с частотой 5–6 в минуту, артериальное давление 105/55 мм.рт.ст., ЧСС – 105 ударов в минуту. Кожные покровы были бледные, с мраморным рисунком, прохладные на ощупь. По данным лабораторных исследований имел место метаболический ацидоз: избыток оснований (ВЕ) – 6,3 мМоль/л (при норме от 2,5 до –2,5), pH 7,32 (норма 7,35–7,45), лактат до 3,9 мМоль/л (норма 0,5–1,6). Также у ребенка на момент поступления отмечалась гипергликемия до 12,1 мМоль/л (норма 3,9–6,1).

При обследовании на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) определялись признаки аспирационного синдрома с первичным формированием воспалительных изменений в легких. В дальнейшем у ребенка имело место развитие двусторонней полисегментарной пневмонии. На электрокардиограмме: синусовая тахикардия, нарушение проводимости и ритма сердца не зарегистрировано.

В момент поступления девочки в отделение токсикологии был проведен забор биосред (кровь и моча) для проведения химико-токсикологического анализа – методом газовой хроматографии и жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии. В моче и крови пациентки были обнаружены карбамазепин и клозапин.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание: повышение С-реактивного белка (СРБ) до 56 мг/л, синдром цитолиза легкой степени (АЛТ/АСТ=90/89 Ед/л) с повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 4,5 норм. Также имело место повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 25 норм, что указывало на развитие системного рабдомиолиза и синдром позиционной травмы у пациента, находящегося в коматозном состоянии. Обращала на себя внимание гипербилирубинемия до 34 мкмоль/л, гипопротеинемия до 57 г/л,

Рисунок 1.

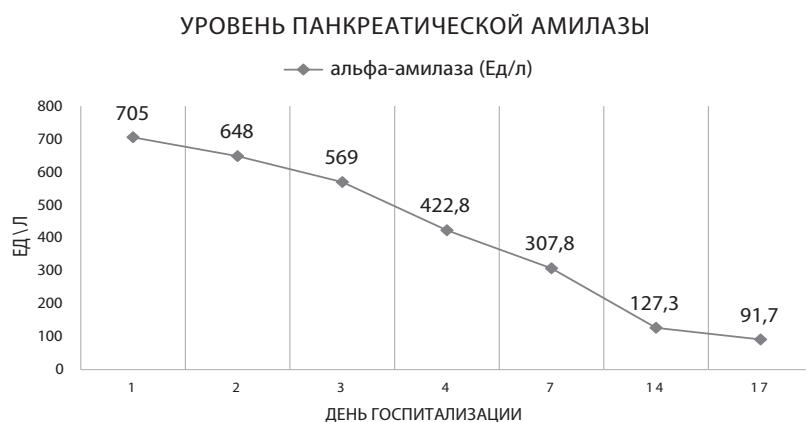


Таблица 2.
Результаты биохимических показателей крови у пациентки с комбинированным медикаментозным отравлением ПФП.

Показатель	Референсные значения	Дни госпитализации					
		1	3	4	7	14	17
С-реактивный белок [мг\л]	0–5	56	44	37,63	11,68	37,52	9,41
Белок общий [г\л]	64–83	57	56,2	63,5	55,2	58	60,2
Альбумин [г\л]	35–54	27	–	33,6	29	33,4	33,2
Глюкоза [мМоль\л]	3,9–5,8	5,6	9,2	9	7,8	6,1	4,51
Лактат [мМоль\л]	0,5–1,6	0,7	1,1	1,1	1,6	0,9	1
Билирубин общий [мкМоль\л]	0–25	34	26	21	018,6	15,4	8,4
АЛТ [Ед\л]	10–35	90	99,5	105,8	85,4	48,3	26,5
АСТ [Ед\л]	0–40	86	78	68,9	40,6	16,5	17,9
Лактатдегидрогеназа [Ед\л]	0–248	1100	–865	635,2	377	214,9	267
Креатинкиназа [Ед\л]	0–145	3630	3011	1614,1	224,8	–	78
Креатинин [мкмоль\л]	51–81	164	128	103	85,8	–	62,4
Мочевина [мМоль\л]	2,8–7,2	16,8	–	14,7	7,7	–	3,5
Холестерин [мМоль\л]	3,7–5,2	–	–	5,49	4,69	–	4,59

гипоальбуминемия до 27 г/л, повышение креатинина до 2 норм и мочевины до 2,5 норм (табл. 2).

В соответствии с клиническими рекомендациями пациентка получала комплексную детоксикационную терапию (форсированый диурез с применением глюкозо-солевых растворов, гастроэнтеросорбцию, очищение кишечника с помощью очистительных клизм), а также антибактериальную и посиндромальную терапию. На этом фоне у пациентки на вторые сутки заболевания отмечался рецесс клинической симптоматики в виде изменения уровня сознания до сопора (по шкале Глазго – 12 баллов) и восстановление самостоятельного дыхания.

Однако при проведении биохимических исследований крови пациентки через 48 часов с момента поступления в стационар был выявлен высокий уровень панкреатической амилазы, который составлял 648 Ед/л (8 норм) без клинических проявлений острого панкреатита. При проведении ультразвукового обследования гепатобилиарной зоны и поджелудочной железы отмечались эхо-признаки изменения структуры и увеличение размеров поджелудочной железы.

В комплекс лечебных мероприятий был включен октреатид 0,1 мг 3 раза в сутки и назначена энтеральная пауза.

На фоне проводимого лечения в последующие дни отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня панкреатической амилазы и на 17 день госпитализации его значение составило 91,7 Ед/л (рис. 1).

С третьего дня, согласно рекомендациям ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма) [13], девочка переведена на энтеральное питание смесью на основе гидролиза молочной сыворотки, обогащенное среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) – Пентамен (Нестле). Раннее назначение энтерального питания обусловлено тем, что пациенты с острым панкреатитом имеют повышенные метаболические потребности, а голодание, в свою очередь, может приводить к катаболизму, нарушению целостности слизистой оболочки кишечника, тем самым увеличивая его проницаемость и транслокацию бактерий.

В связи с улучшением состояния пациентка на 7 день госпитализации переведена из отделения ОРИТ в условия общей палаты отделения токсикологии и ей была разрешена щадящая диета, назначаемая пациентам при панкреатите.

На 14 день по данным рентгенографии – двусторонняя пневмония была в стадии разрешения, по данным УЗИ органов брюшной полости – положительная динамика со стороны поджелудочной железы в виде нормализации ее размеров.

Динамика биохимических лабораторных показателей представлена в табл. 2.

При выписке из стационара пациентке было рекомендовано длительное наблюдение педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства с контролем биохимического анализа крови в динамике и соблюдением диетических рекомендаций.

Обсуждение

Острый панкреатит – это жизнеугрожающее состояние, общая смертность от которого достигает 5% [2]. В представленном клиническом наблюдении демонстрируется многогранность клинических проявлений при острых отравлениях ПФП, в том числе вовлечением в ответную реакцию организма не только центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, но и других органов – поджелудочной железы и почек.

Следует отметить, что в инструкции по применению большинства ПФП не указаны побочные эффекты со стороны поджелудочной железы, что может привести к позднему выявлению патологии и более высокому риску осложнений. Также следует помнить, что такое осложнение заболевания как

острый токсический панкреатит может привести к серьезным последствиям вплоть до развития полиорганный недостаточности и летальному исходу.

Данный клинический случай демонстрирует важность врачебной настороженности в развитии бессимптомного острого панкреатита у детей с острыми отравлениями ПФП особенно на фоне угнетения центральной нервной системы.

На сегодняшний день нет исследований долговременного наблюдения за пациентами, перенесших ОЛП. Однако работа Bendor C.D. с коллегами показала развитие сахарного диабета у 4,6% пациентов, перенесших острый панкреатит ($n = 281$ пациент), с отношением шансов 2,23 (95% ДИ 1,25–3,98), с поправкой на возраст и пол [14].

Заключение

Острый лекарственный или токсический панкреатит является крайне редким диагнозом, устанавливаемым детям с поражением поджелудочной железы в результате воздействия различных лекарственных средств или токсических веществ. В мире множество детей старшего возраста совершают суицидальные попытки, принимая высокие дозы лекарственных препаратов, включая

психофармакологическую группу, дети младшего возраста могут принять эти препараты случайно из-за недосмотра законных представителей. Клинические проявления зависят от формулы препарата, его дозы, комбинации с другими средствами, одновременно принятых пациентом, а также времени обращения и качества оказания медицинской помощи.

Литература | References

- Chadalavada P., Simons-Linares C.R., Chahal P. Drug-induced acute pancreatitis: Prevalence, Causative agents, and Outcomes. *Pancreatology*. 2020 Oct;20(7):1281–1286. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.401.
- Simons-Linares C.R., Elkhouly M.A., Salazar M.J. Drug-induced acute pancreatitis in adults: An update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263–73.
- Mititelu A., Grama A., Colceriu M.C., Benă G., Popoviciu M.S., Pop T.L. Role of Interleukin 6 in Acute Pancreatitis: A Possible Marker for Disease Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 29;25(15):8283. doi: 10.3390/ijms25158283.
- Saini J., Marino D., Badalov N., Vugelman M., Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Classification (Revised). *Clin Transl Gastroenterol*. 2023 Aug 1;14(8): e00621. doi: 10.14309/ctg.0000000000000621.
- Boonthai A., Tanpowpong P., Puttanapitak C., Aeesoa S., Losty P.D., Molagool S. Acute Pancreatitis in Childhood: A 10-Year Experience From A Thai University Surgical Center. *Pancreas*. 2022 Aug 1;51(7):808–813. doi: 10.1097/MPA.0000000000002109.
- Murshed F., Wong V., Koning J.L., Kuo D.J. Acute Pancreatitis Associated With Cytarabine During the Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Jan;42(1):63–64. doi: 10.1097/MPH.0000000000001611.
- Truszkowska E., Andrzejewska M., Szymańska C., Wziątek A., Derwich K. Case Report: Brentuximab Vedotin Associated Acute Pancreatitis in a Pediatric Hodgkin Lymphoma Patient: Case Report and Literature Review. *Pathol Oncol Res*. 2022 Aug 12;28:1610445. doi: 10.3389/pore.2022.1610445.
- Uc A., Perito E.R., Pohl J.F. et al; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort Study: Design and Rationale for INSPIRE 2 From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018 Nov/Dec;47(10):1222–1228. doi: 10.1097/MPA.0000000000001172.
- Luzhnikov, E. A., Sukhodolova G.N., Kovalenko L.A., Chugunova O.L. Toxicology in pediatrics: a guide for doctors. Moscow: GOETAR-Media, 2022. 336 p. (in Russ.) Токсикология в педиатрии: руководство для врачей./ Лужников, Е. А., Суходолова Г.Н., Коваленко Л.А., Чугунова О.Л. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2022. – 336 с.: ил.
- Kovalenko LA, Ipatova MG, Larin MA, Izotova NA. Liver damage in children with acute poisoning due to psycho-pharmacological drugs. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;(1):55–59. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202101155. Коваленко Л.А., Ипатова М.Г., Ларин М.А., Изотова Н.А. Поражения печени у детей с острым отравлением психофармакологическими препаратами. Анестезиология и реаниматология. 2021;(1):55 59. doi: 10.17116/anaesthesia202101155.
- Aashish Pandit, Tarun Sachdeva and Pallavi Bafna Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012;02(05): 233–24.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International supplements. 2012 March; 2(1):14–153.
- Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *ClinNutr*. 2024 Feb;43(2):395–412. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.019.
- Bendor C.D., Bardugo A., Zucker I. et al. Childhood Pancreatitis and Risk for Incident Diabetes in Adulthood. *DiabetesCare*. 2020 Jan;43(1):145–151.