

DOI: 10.26693/jmbs05.06.163

УДК 616.37:615.355

Сірчак Є. С., Барані В. Є.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, Україна

sirchakliza777@gmail.com

Особливий інтерес представляє дослідження поєднаного перебігу хронічного панкреатиту та цукрового діабету.

Мета дослідження – визначити ефективність корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 та 2 типів із використанням різних форм та доз поліферментних препаратів.

Обстежено 126 хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. Хворих розподілено на 2 групи: в I групу увійшло 62 хворих на цукровий діабет 1 типу, а II груп склали 64 пацієнти на цукровий діабет 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Хворі обох груп розподілено на підгрупи залежно від методу корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а саме 1.1 та 2.1 підгрупи в якості замісної ферментної терапії отримували таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 10000 ОД, а 1.2 та 2.2 підгрупи – міні-таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД.

Використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД за результатами C^{13} -змішаного тригліцеридного та C^{13} -амілазного дихальних тестів є ефективним засобом для корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, як у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 типу, так і 2 типу. При цьому, встановили статистично достовірне підвищення максимальної концентрації $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хвилинами дослідження (до $9,2 \pm 0,4$ % 1.2 підгрупи та до $9,7 \pm 0,5$ % у хворих 2.2 підгрупи), а також сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хвилини дослідження (до $19,7 \pm 0,6$ % та до $27,3 \pm 1,1$ %) за результатами C^{13} -змішаного тригліцеридного дихального тесту - $p < 0,05$.

Використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД є більш ефективним методом корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 й 2 типів, ніж призначення

таблетованого поліферментного препарату в дозі 20000 ОД на основний прийом їжі. Використання C^{13} -змішаного тригліцеридного та C^{13} -амілазного дихальних тестів є високоінформативними методами для оцінки ефективності замісної ферментної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 й 2 типів. Призначення міні-таблетованого поліферментного препарату у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 й 2 типів є ефективним засобом для нормалізації проявів малябсорбції за показником кліренсу α_1 -антитрипсину.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дихальні тести, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0115U001103; а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції, № державної реєстрації 0118U004365.

Вступ. Зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) - важлива причина порушення травлення і малябсорбції, що є результатом первинних захворювань підшлункової залози або вторинного порушення її функції. Окрім муковісцидозу та хронічного панкреатиту (ХП), до частих етіологічних чинників, що призводять до формування ЗСН ПЗ відносять рак підшлункової залози, целиацію, неспецифічні запальні захворювання кишечника, порушення гормональної стимуляції екзокринної секреції ПЗ холецистокініном, а також метаболічні захворювання, такі як цукровий діабет (ЦД) [1].

Цукровий діабет – особливе захворювання, на фоні якого в останні роки відзначається зростання коморбідних патологій. При ЦД порушуються

всі види обміну речовин, в результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі і система органів травлення (стравохід, шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза) [2]. При цьому особливий інтерес представляє дослідження поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ЦД, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [3, 4].

Дослідження функціонального стану ПЗ є однією з найбільш складних проблем сучасної гастроентерології. Це пов'язано з особливостями її клінічних ознак, латентний період до появи яких може тривати 20-30 років [1]. Незважаючи на велику кількість лабораторних та інструментальних тестів, до цього часу існують труднощі отримання чистого панкреатичного соку для проведення біохімічних досліджень, існуючі методи недостатньо специфічні та чутливі, пов'язані з певним ризиком для хворого [5, 6]. Це утруднює ранню діагностику ЗСН ПЗ, що відповідно, впливає і на подальшу тактику ведення даних пацієнтів і призначення ефективних, адекватних доз замісної ферментної терапії. Поряд з цим, слід зазначити, на даний час не існує єдиної стандартизованої дози щодо призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ) у хворих із ЗСН ПЗ, підхід має бути індивідуальним для кожного конкретного пацієнта. Також, обговорюється можливість використання різних форм ЗФТ, залежно від переважання клінічних проявів ЗСН ПЗ [7].

Отже, використання сучасних неінвазивних високоінформативних методів дослідження функціонального стану ПЗ є актуальною проблемою, особливо у пацієнтів з коморбідною патологією для визначення тактики подальшого лікування та підбору оптимальних форм і доз замісної ферментної терапії при порушенні ЗСН ПЗ.

Мета дослідження – визначити ефективність корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів із використанням різних форм та доз поліферментних препаратів.

Матеріал та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 126 хворих на ХП та ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД, та хворі, які знаходились на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря по місцю проживання.

Хворих на ХП розподілено на дві групи: в I групу увійшло 62 хворих на ЦД 1 типу, а II груп склали 64 пацієнтів на ЦД 2 типу. Серед обстежених I групи чоловіків було 32 (51,6 %), жінок – 30 (48,4 %). Середній вік становив $43,8 \pm 7,1$ років. Серед обстежених II групи чоловіків було 34 (53,1 %), жінок – 30

(46,9 %). Середній вік становив $49,7 \pm 5,3$ років. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав $45,2 \pm 5,1$ років. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав $45,2 \pm 5,1$ років.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Усім хворим до і після лікування були виконані загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).

Надання медичної допомоги хворим на ЦД 1 та 2 типів проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Діагноз ЦД 1 типу встановили згідно критеріїв ВООЗ (1999 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021) [8]. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [9]. Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення ЗСН ПЗ проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові. Також всім хворим до та після лікування виконували C^{13} -змішаний тригліцеридний (C^{13} -ЗТДТ) та C^{13} -амілазний (C^{13} -АДТ) дихальні тести. Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). Діагностична цінність C^{13} -ЗТДТ полягає у тому, що за допомогою даного тесту визначають кількість ліпази, яка знаходиться у просвіті дванадцятипалої кишки, встановлюють кількість ферментів, необхідних конкретному хворому для усунення ЗСН, а також дозволяє розмежувати панкреатичну

стеаторею від кишкової. Під час проведення тесту отримали 13 дихальних проб: вихідну, до прийому тестового сніданку (100 г білого хліба та вершкового масла (із розрахунку 0,25 г/кг ваги тіла), в яке додавали суміш тригліцеридів (жирні кислоти, мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю – C^{13} з розрахунку 4 мг/кг ваги тіла) та ще 12 проб протягом 6 годин (по одній кожні 30 хв.). При екзокринній недостатності ПЗ кількість ліпази, що виробляється, зменшується або вона взагалі відсутня, у зв'язку з чим тригліцериди розщеплюються менш інтенсивно, і менше виділяється $^{13}CO_2$. У залежності від концентрації $^{13}CO_2$ в різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь екзокринної недостатності ПЗ. Екзокринну недостатність ПЗ, яка супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію $^{13}CO_2$ в дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв. дослідження та сумарна концентрація після 360 хв. дослідження). В нормі максимальна концентрація $^{13}CO_2$ між 150 и 210 хв. дослідження складає більше 8%, а сумарна концентрація на 360 хв. дослідження - 30-35% $^{13}CO_2$. При екзокринній недостатності ПЗ спостерігається зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв. дослідження менше 8% $^{13}CO_2$ і сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хв. – менше 23% [10].

Також проводили C^{13} -АДТ. Даний дихальний тест є більш дешевим методом для оцінки функції ПЗ, порівняно із C^{13} -ЗТДТ. Методика проведення аналогічна із методикою C^{13} -ЗТДТ, тільки в якості пробного сніданку використовували кукурудзяні пластівці (200 г) із 200 мл знежиреного молока. Першу дихальну пробу отримали до прийому сніданку, після цього протягом 6 годин збирали ще 12 дихальних проб (з інтервалом у 30 хв.). При нормальній активності панкреатичної амілази, сумарна концентрація $^{13}CO_2$ до кінця тесту (360 хв.) повинна становити більше 10%, якщо показник менший за 10% - це свідчить про зниження активності панкреатичної амілази і вказує на хронічне ураження ПЗ [10].

Також обстеженим пацієнтам методом імуноферментного аналізу проведено визначення у сироватці крові та в калі рівня α_1 -антитрипсину за допомогою тест-системи фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). На основі отриманих даних розраховано кліренс α_1 -антитрипсину.

Обстежених хворих I та II груп поділили на підгрупи в залежності від призначеної замісної ферментної терапії. 1.1 підгрупа (n=30) хворих на ХП та ЦД 1 типу та 2.1 підгрупа (n=32) хворих на ХП та ЦД 2 типу приймали ферментний таблетований препарат Мезим форте 10000 («Берлін-Хемі»,

Німеччина) по 2 таблетки 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна таблетка Мезим форте 10000 містить свинний панкреатин з мінімальною активністю ліпази - 10000 ОД Є.Ф., амілази - 7500 ОД Є.Ф., протеази – 375 ОД Є.Ф.

1.2 підгрупа (n=32) хворих на ХП та ЦД 1 типу та 2.2 підгрупа (n=32) хворих на ХП та ЦД 2 типу приймали ферментний препарат (міні-таблетки) Пангрол 25000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула Пангрол 25000 містить панкреатин (порошок з підшлункових залоз свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД Є.Ф., мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД - 356,1 мг.

Ефективність лікування оцінювали наприкінці першого місяця терапії ферментними препаратами за допомогою дихальних тестів (C^{13} -ЗТДТ та C^{13} -АДТ).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження. На фоні прийому замісної ферментної терапії у хворих на ХП як з ЦД 1 типу так і 2 типу вже наприкінці другого тижня лікування визначали покращення клінічної симптоматики (**табл. 1**).

Прийом таблетованого поліферментного препарату у обстежених на ХП та ЦД призводило до зменшення больового синдрому у хворих обох підгруп (1.1 та 2.1 підгрупи), але більш виражена позитивна динаміка вже наприкінці 2-го тижня лікування встановлено у пацієнтів на фоні прийому міні-таблетованого поліферментного препарату (1.2 та 2.2 підгрупи). У хворих 1.1 та 2.1 підгруп з 56,7 % та 65,6 % болі зменшились лише до 33,3% (p < 0,01) та до 43,3 % (p < 0,05), тоді як у хворих на фоні прийому міні-таблетованого поліферментного препарату прояви больового синдрому зменшились до 25,0 % та 28,1 % відповідно (p < 0,01) в кінці комплексного лікування.

Прояви кишкової диспепсії (схильністю до проносів, поліфекалія, стеаторея, здуття живота) також зменшились переважно в групі хворих на фоні прийому міні-таблетованого поліферментного препарату. В 1.2 та 2.2 підгрупах обстежених пацієнтів порушення випорожнення в кінці 4-го тижня лікування мали лише 28,1 % та 21,9 % обстежених хворих (p < 0,01).

Диспептичні прояви (нудота, блювота, гіркота у роті) до лікування частіше визначали серед на ХП та ЦД 2 типу. Після лікування із використанням міні-таблетованого поліферментного препарату

з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД дані симптоми зменшились до 12, 5% (p < 0,01) та 15,6 % (p < 0,01) в кінці 4-го тижня лікування. На фоні прийому таблетованого поліферментного препарату (з активністю ліпази на основний прийом їжі у 20000 ОД) диспептичні прояви зменшились до 20,0 % та 31,3 % (p < 0,01).

Ефективність проведеної замісної ферментної терапії в кінці 4-го тижня лікування у хворих на ХП ЦД оцінювали за допомогою С¹³-ЗТДТ та С¹³-АДТ (табл. 2).

До проведеної комплексної терапії у всіх обстежених хворих на ХП ЦД 1 та 2 типів встановили ЗСН ПЗ за результатами ¹³С-ЗТДТ (зниження максимальної концентрації ¹³СО₂ між 150 і 210 хвилинами дослідження менше 8% та зниження сумарної концентрації ¹³СО₂ в кінці 360 хвилини дослідження менше 23%) та ¹³С-АДТ (зниження сумарної концентрації ¹³СО₂ в кінці 360 хвилини дослідження нижче 10%) (табл. 2).

Проведена замісна ферментна терапія за результатами ДТ виявилась найбільш ефективною в підгрупах хворих на ХП та ЦД, які отримували міні-таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД. При цьому, встановили статистично достовірне підвищення максимальної концентрації ¹³СО₂ між 150 і 210 хвилинами дослідження (до 9,2±0,4 % 1.2 підгрупи та до 9,7±0,5 % у хворих 2.2 підгрупи), а також сумарної концентрації ¹³СО₂ в кінці 360 хвилини дослідження (до 19,7±0,6% та до 27,3±1,1 %) за результатами С¹³-ЗТДТ - p < 0,05. В підгрупах хворих, які отримували таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази на один прийом 20000 ОД (2 таблетки), спостерігали тенденцію до нормалізації показників С¹³-ЗТДТ – p > 0,05.

Таблиця 1 – Динаміка клінічних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД на фоні замісної ферментної терапії

Хворі на ХП та ЦД		Клінічні прояви		
		больовий синдром	порушення випорожнення	диспептичні прояви
1.1 підгрупа (n=30)	до лікування	56,7 %	70,0 %	46,7 %
	2-й тиждень лікування	50,0 %	63,3 %	30,0 % *
	4-й тиждень лікування	33,3 % **	50,0 % *	20,0 % **
1.2 підгрупа (n=32)	до лікування	53,1 %	65,6 %	43,3 %
	2-й тиждень лікування	43,3 % *	46,9 %	21,9 % **
	4-й тиждень лікування	25,0 % **	28,1 % **, ^	12,5 % **
2.1 підгрупа (n=32)	до лікування	65,6 %	68,8 %	61,6 %
	2-й тиждень лікування	56,3 %	59,4 %	53,1 %
	4-й тиждень лікування	43,3 % *	43,8 % *	31,3 % **
2.2 підгрупа (n=32)	до лікування	59,4 %	65,6 %	61,6 %
	2-й тиждень лікування	43,8 % *	43,8 % *	43,8 % *
	4-й тиждень лікування	28,1 % **, ++	21,9 % **, ++	15,6 % **, +

Примітки: показники до та після лікування в межах групи достовірні: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; показники у хворих 1.1 та 1.2 підгрупи після лікування достовірні: ^ – p < 0,05; показники у хворих 2.1 та 2.2 підгрупи після лікування достовірні: + – p < 0,05; ++ – p < 0,01

При характеристиці результатів С¹³-АДТ отримали ідентичні результати, як і при оцінці показників С¹³-ЗТДТ, а саме – максимальну позитивну динаміку сумарної концентрації ¹³СО₂ в кінці 360 хвилини у 1.2 та 2.2 підгрупах обстежених хворих (підвищення до 9,7±0,9 % та до 12,6±0,7 %) - p < 0,05).

Таблиця 2 – Динаміка показників ¹³С-дихальних тестів у обстежених

Обстежені		Дихальні тести		
		С ¹³ -ЗТДТ		С ¹³ -АДТ
		максимальна концентрація ¹³ СО ₂ між 150 і 210 хв. дослідження	сумарна концентрація ¹³ СО ₂ в кінці дослідження (360 хв.)	сумарна концентрація ¹³ СО ₂ в кінці дослідження (360 хв.)
Контрольна група		15,1±1,7 %	33,7±2,9 %	14,6±1,7 %
1.1 підгрупа (n=30)	до лікування	7,4±0,8 %	14,5±0,6 %	6,7±0,5 %
	4-й тиждень лікування	8,3±0,5 %	17,8±0,8 %	8,1±0,8 %
1.2 підгрупа (n=32)	до лікування	6,9±1,0 %	14,9±1,1 %	6,9±0,7 %
	4-й тиждень лікування	9,2±0,4 % *	19,7±0,6 % *	9,7±0,9 % *
2.1 підгрупа (n=32)	до лікування	7,9±0,7 %	22,0±1,4 %	7,9±0,4 %
	4-й тиждень лікування	8,7±0,6 %	24,1±1,1 %	8,9±0,4 %
2.2 підгрупа (n=32)	до лікування	7,6±1,0 %	21,7±0,8 %	8,2±0,7 %
	4-й тиждень лікування	9,7±0,5 % *	27,3±1,1 % *	12,6±0,7 % *

До проведеного лікування у всіх хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів встановлено підвищення рівня α_1 -антитрипсину (інгібітора протеолітичних ферментів) у сироватці крові та у калі, що вказує на активацію запального процесу в підшлунковій залозі у даних пацієнтів. До того ж, збільшення кліренсу α_1 -антитрипсину є підтвердженням порушення проникливості слизової оболонки кишечника внаслідок малябсорбції при порушенні зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих на ЦД 1 та 2 типів (табл. 3).

Призначення ферментних препаратів у обстежених хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів сприяло зниженню рівня α_1 -антитрипсину у сироватці крові як при використанні таблетованого ферментного препарату в дозі 20000 ОД, так і міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД на основний прийом їжі. Поряд з цим, як у хворих на ХП та ЦД 1 типу, так і 2 типу статистично достовірно зниження кліренсу α_1 -антитрипсину встановлено лише при використанні міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД. У хворих 1.2 та 2.2 підгруп кліренс α_1 -антитрипсину зменшилось наприкінці курсу терапії у 2,2-2,1 рази ($p < 0,01$), тоді як у хворих 1.1 та 2.1 підгруп – лише у 1,1 рази.

Обговорення отриманих результатів. Лікування хворих на ХП у поєднанні з ЦД є складною проблемою сучасної медицини і вимагає багато-профільного втручання зі збоку діабетолога-ендокринолога, дієтолога, гастроентеролога, лікаря загальної практики – сімейної медицини, так як на даний час не є конкретних діючих міжнародних рекомендацій щодо лікування та подальшого диспансерного спостереження даних пацієнтів. Вирішальне значення в ефективності терапії має модифікація образу життя у поєднанні з медикаментозною терапією, що спрямовано на підтримку нормоглікемії та контролю симптомів малябсорбції [8].

Як вказують отримані наші результати, лікування хворих на ХП та ЦД із використанням таблетованого ферментного препарату в дозі 20000 ОД, а також міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД на основний прийом їжі є ефективними засобом

Таблиця 3 – Динаміка показників α_1 -антитрипсину у сироватці крові та в калі, його кліренс у обстежених

Обстежені		Показник		
		рівень α_1 -антитрипсину (мг/дл)		кліренс α_1 -антитрипсину (мл/доба)
		у сироватці крові	в калі	
Контрольна група		122,11±0,75	15,24±0,19	19,12±0,14
1.1 підгрупа (n=30)	до лікування	612,26±2,17	24,26±0,43	163,12±2,09
	4-й тиждень лікування	553,17±4,29*	21,18±0,17	144,27±2,25
1.2 підгрупа (n=32)	до лікування	622,45±3,26	25,03±0,43	155,08±3,12
	4-й тиждень лікування	413,28±5,43**	18,73±0,21	71,13±2,36**
2.1 підгрупа (n=32)	до лікування	447,32±5,27	20,25±0,44	121,15±4,24
	4-й тиждень лікування	368,19±4,76*	19,27±0,82	112,71±3,67
2.2 підгрупа (n=32)	до лікування	486,27±6,12	21,99±0,56	130,23±6,28
	4-й тиждень лікування	271,37±4,11**	17,30±0,77	62,14±1,58**

Примітки: показники до та після лікування достовірно відрізняються: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

для зменшення клінічної симптоматики. Поряд з цим, тільки використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД за результатами C^{13} - ЗТДТ та C^{13} – АДТ є ефективним методом для корекції ЗСН ПЗ, як у хворих на ХП та ЦД 1 типу, так і 2 типу. Отже, використання дихальних тестів у хворих на ХП та ЦД є високоінформативним методом не тільки для визначення ЗСН ПЗ (її ліпазної та амілазної недостатності), а також дозволяє підбирати дозу замісної ферментної терапії та контролювати ефективність проведеного лікування у даних пацієнтів.

Слід зауважити, що нормалізація клінічної симптоматики, що досягнути на фоні прийому таблетованого ферментного препарату в дозі 20000 ОД не дає очікуваного клінічного ефекту на зниження вираженості проявів малябсорбції за показниками кліренсу α_1 -антитрипсину. Призначення міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД для нормалізації ЗСН ПЗ є більш ефективним засобом також для зниження вираженості порушення проникливості слизової оболонки кишечника, що слід враховувати для профілактики нутритивних порушень у хворих на ХП та ЦД.

Висновки

1. Використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД є більш ефективним методом корекції ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 1 й 2 типів, ніж призначення таблетованого поліферментного препарату в дозі 20000 ОД на основний прийом їжі.

2. Використання C¹³ - ЗТДТ та C¹³ – АДТ є високоінформативними методами для оцінки ефективності замісної ферментної терапії при ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 1 й 2 типів.
3. Призначення міні-таблетованого поліферментного препарату у хворих на ХП та ЦД 1 й 2 типів є ефективним засобом для нормалізації

проявів малябсорбції за показником кліренсу α₁-антитрипсину.

Перспективи подальших досліджень: Подальше вивчення особливостей ураження ПЗ у хворих на ЦД 1 та 2 типів, а також розробка ефективних методів їх діагностики та корекції.

References

1. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(39): 7059-7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059
2. Fadejenko GD, Chernishov VA. Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. *Medicine of Ukraine.* 2011; 7(153): 48-50. [Ukrainian]
3. Larin AS, Tkach SM. Patogeneticheskaia rol kissechnogo disbioza v razvitii ozhirenia, insulinorezistentnosti I sacharnogo diabeta 2 tipa [Pathogenetic role of kissechny dysbiosis in the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus]. Health of Ukraine. Thematic number. *Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology.* 2016; 2(40): 20-21. [Russian]
4. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici [The use of the M-ANNHEIM score system for chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus in outpatient practice]. Thematic number. *Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology.* 2016; 2(40): 54-55. [Ukrainian]
5. Hristich TM, Hontsariuk DO. Etiological factors which from the chronical pancreatitis. *Zdobutki klinichnoji I eksperimentalnoji medicine.* 2018; 3: 20-27. [Ukrainian] doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221
6. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA, Beregova TV, Ostapchenko LI. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Visnik problem biologii i medicine.* 2019; 3 (152): 186-191. [Ukrainian] doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191
7. Johnston PC, Thompson J, Mckee A, Hamill C, Wallace I. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often Neglected Disease. *Journal of Diabetes Research.* 2019; Article ID 2487804. doi: 10.1155/2019/2487804
8. Hobzej MK, Guljchij MV, Manykovskij BM. *Type 1 Diabetes Mellitus in young people and adults. Unified clinical protocol for primary, emergensy, secondary (specialized) and third (highly specialized) medical care.* Kyiv; 2014. 71 p. [Ukrainian]
9. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV. *Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care.* Kyiv; 2012. 118 p. [Ukrainian]. Available from: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
10. D'Angelo G, Di Rienzo TA, Scaldaferri F, Del Zompo F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and ¹³C breath tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 Suppl 2: 90-8.

УДК 616.37:615.355

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Сирчак Е. С., Барани В. Е.

Резюме. Особый интерес представляет исследование сочетанного течения хронического панкреатита и сахарного диабета.

Цель исследования – изучить эффективность коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 1 и 2 типов с использованием разных форм и доз полиферментных препаратов.

Обследовано 126 больных сахарным диабетом и хроническим панкреатитом. Больных разделено на 2 группы: в I группу вошли 62 больных сахарным диабетом 1 типа, а II группу составили 64 пациента с сахарным диабетом 2 типа. Всем обследованным пациентам проведено общеклинические, антропометрические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Больных обеих групп разделили на подгруппы в зависимости от метода коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а именно 1.1 и 2.1 подгруппы в качестве заместительной ферментной терапии получали таблетированный полиферментный препарат с минимальной активностью липазы 10000 ЕД, а 1.2 и 2.2 подгруппы – мини-таблетированный полиферментный препарат с минимальной активностью липазы 25000 ЕД.

Использование мини-таблетированного полиферментного препарата с минимальной активностью липазы 25000 ЕД по результатам C^{13} -смешанного триглицеридного и C^{13} -амилазного дыхательных тестов является эффективным методом для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарный диабет 1 и 2 типов. При этом диагностировали статистически достоверное повышение максимальной концентрации $^{13}CO_2$ между 150 и 210 минутами исследования (до $9,2\pm 0,4\%$ у 1.2 подгруппы и до $9,7\pm 0,5\%$ у больных 2.2 подгруппы), а также суммарной концентрации $^{13}CO_2$ в конце 360 минуты исследования (до $19,7\pm 0,6\%$ и до $27,3\pm 1,1\%$) по результатам C^{13} -смешанного триглицеридного дыхательного теста – $p < 0,05$.

Применение мини-таблетированного полиферментного препарата с минимальной активностью липазы 25000 ЕД является более эффективным методом коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарный диабет 1 и 2 типов, чем использование таблетированного полиферментного препарата в дозе 20000 ОД на основной прием пищи. Использование C^{13} -смешанного триглицеридного и C^{13} -амилазного дыхательных тестов является высокоинформативными методами для оценки эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 1 и 2 типов. Использование мини-таблетированного полиферментного препарата у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 1 и 2 типов является эффективным методом для нормализации проявлений мальабсорбции по показателю клиренса $\alpha 1$ -антитрипсина.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, дыхательные тесты, лечение.

UDC 616.37:615.355

Evaluation of Substitution Enzyme Therapy of Exocrine Pancreatic Insufficiency of Pancreatic Gland in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Pancreatitis

Sirchak Ye. S., Barani V. Ye.

Introduction. The study of the combined course of chronic pancreatitis and diabetes mellitus present a particular interest.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of correction of exocrine pancreatic insufficiency of the pancreas in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus types 1 and 2 with using of different forms and doses of polyenzyme drugs.

Material and methods. 126 patients with diabetes mellitus and chronic pancreatitis were examined. The patients were divided into 2 groups: 1 group included 62 patients with type 1 diabetes mellitus, and 2 group comprised 64 patients with type 2 diabetes. All surveyed patients underwent general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods of investigation. Patients of both groups were divided into subgroups depending on the method of correction of exocrine pancreatic insufficiency, namely 1.1 and 2.1 subgroups received tableted polyenzyme preparation with minimal lipase activity of 10000 IU as enzyme therapy, and 1.2 and 2.2 subgroups received mini-tableted polyenzyme preparation with minimal lipase activity of 25000 IU.

Results and discussion. The use of mini-tableted polyenzyme preparation with minimal lipase activity of 25000 IU according to the results of C^{13} -mixed triglyceride and C^{13} -amylase breath tests was an effective method for the correction of exocrine insufficiency of the pancreas in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus types 1 and 2. We detected a statistically significant increase of the maximally concentration of $^{13}CO_2$ between 150 and 210 minutes of the study (up to $9.2\pm 0.4\%$ 1.2 subgroup and up to $9.7\pm 0.5\%$ in patients 2.2 subgroup), as well as the total concentration of $^{13}CO_2$ in at the end of 360 minutes of the study (up to $19.7\pm 0.6\%$ and up to $27.3\pm 1.1\%$) according to the results of C^{13} -mixed triglyceride breath tests, $p < 0,05$.

Conclusion. The use of a mini-tableted polyenzyme preparation with a minimum lipase activity of 25000 IU was a more effective method for correction of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis and type 1 and 2 diabetes mellitus, than using a tableted polyenzyme preparation in a dose of 20000 IU per main meal. The study results showed that using C^{13} -mixed triglyceride and C^{13} -amylase breath test were highly informative methods for evaluating the effectiveness of enzyme replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis and type 1 and 2 diabetes. The use of a mini-tablet polyenzyme drug in patients with chronic pancreatitis and type 1 and 2 diabetes mellitus is an effective means to normalize the manifestations of malabsorption in terms of $\alpha 1$ -antitrypsin clearance.

Keywords: diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic gland, breath tests, treatment.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування