

УДК 616.37-002.2-02-036:616.37-008.6

В.І. РУСИН, Є.С. СІРЧАК, С.М. ОПАЛЕНИК, Н.Ю. КУРЧАК

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород***ПОРУШЕННЯ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ**

В роботі наведено результати визначення  $^{13}\text{C}$ -змішаного тригліцеридного дихального тесту,  $^{13}\text{C}$ -амілазного дихального тесту у хворих із хронічним панкреатитом. Встановлено, що у хворих з алкогольним хронічним панкреатитом відбувається більш виражене порушення функції підшлункової залози, ніж у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарної етіології.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит,  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний дихальний тест,  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальний тест, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

**Вступ.** Захворювання підшлункової залози займають ліву частку в структурі гастроентерологічної патології та становлять близько 8–10% в структурі усіх захворювань органів травлення [2]. В усьому світі, в тому числі й в Україні, спостерігається значний ріст захворювань підшлункової залози (ПЗ), які призводять до виникнення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ). В той же час, нерідко виникають труднощі в діагностиці хронічного панкреатиту (ХП) та ЗСН ПЗ на початкових стадіях захворювання, що, як наслідок, призводить до несвоєчасно розпочатого лікування даної патології [1, 4].

Втрата працездатності, високий відсоток інвалідизації хворих на ХП (через 10 років після постановки діагнозу ХП приблизно 25% пацієнтів змушені залишати свою професійну діяльність або стають інвалідами), а також смертність даних пацієнтів (упродовж 10 років летальність складає 30%, а впродовж 20 років – 50%) дають підстави для пошуку нових, найбільш інформативних та ранніх методів діагностики ХП [2, 3].

Несприятливий вплив на ПЗ здійснює надмірне вживання алкоголю, збільшуючи ризик розвитку панкреатиту у 8–17 разів [1]. Відомо, що на сьогодні найбільш частим етіологічним фактором розвитку ХП є саме зловживання алкогольними напоями [5]. Проте симптоми ХП часто мають неспецифічний характер та протягом тривалого часу можуть бути розцінені як прояви інших захворювань, разом з тим без правильного своєчасного лікування можуть призводити до розвитку цукрового діабету, метаплазії ПЗ та летального наслідку [2, 3].

Нечіткість діагностичних критеріїв часто призводить до того, що основною підставою для встановлення діагнозу ХП є біль у лівому підребер'ї. Хоча необхідно пам'ятати, що причиною болю даної локалізації може бути патологія не лише ПЗ, але й шлунок, селезінка, селезінковий кут ободової кишки, ліва нирка, нижня частка лівої легені тощо [1,3]. Частота діагностичних помилок при ХП досягає 45 %, що, в свою чергу, призводить до по-

рушення її зовнішньосекреторної функції та спричиняє неправильну лікувальну тактику даних пацієнтів. В той же час діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози на початкових стадіях захворювання, залишається проблематичною, у зв'язку з чим виникають труднощі в її корекції [2].

Принципово новими високочутливими методами визначення ЗСН ПЗ є  $^{13}\text{C}$ -тригліцеридний ( $^{13}\text{C}$ -ТДТ) та  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальні тести, які дають змогу оцінити екзокринну функцію ПЗ за окремими групами ферментів, визначити ефективність замісної ферментної терапії та провести корекцію дози препаратів замісної терапії [3, 4].

**Мета дослідження.** Дослідити та порівняти ступінь порушень зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих на ХП алкогольного та на фоні біліарної патології (жовчнокам'яна хвороба, хронічний акалькульозний холецистит, дискінезія жовчовивідних шляхів).

**Матеріали та методи.** Нами було обстежено 50 хворих на ХП різної етіології, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгород, а також – на амбулаторно-диспансерному спостереженні у сімейного лікаря та гастроентеролога за місцем проживання. Всі дослідження були виконані за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Хворих розподілено на 2 групи залежно від етіології ХП. В I групу увійшло 30 хворих на ХП алкогольної етіології. Серед них чоловіків було 20 (66,6 %), жінок – 10 (33,4 %), віком від 36 до 69 років. Середній вік хворих I групи склав 49,6±9,2 року. II групу склали 20 хворих на ХП біліарного генезу. Серед них чоловіків було 14 (70,0 %), жінок – 6 (30,0 %) віком від 32 до 63 років. Середній вік хворих II групи склав 42,4±5,7 року. В контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб. Середній вік їх склав 48,4±6,1 року. Чоловіків було 13 (65,0%), жінок – 7 (35,0%).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ10, а також на основі бальної системи M-ANNHEIM. Враховували етіологічні чинники, фазу та перебіг захворювання, функціональний стан ПЗ, наявність чи відсутність ускладнень. Алкогольний генез захворювання встановлювали на основі скарг, зібраного анамнезу (вживання етанолу понад 80 мл на добу протягом 10 і більше років) та методом анкетування.

Усім хворим було проведено загальноклінічні лабораторно-інструментальні методи дослідження, які включали: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, загальний аналіз сечі, амілаза сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін та його фракції, активність аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, лужної фосфатази,  $\alpha$ -амілази, рівень глюкози, загального білка, ліпідограма), копрологічне дослідження. Біохімічні показники визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США), рівень  $\alpha$ -амілази – методом Каравея за допомогою фотоелектроколориметра.

Також всім хворим було проведено ультразвукове дослідження органів гепато-біліарної системи на апараті Philips HDI – 1500 із датчиком для сканування з частотою 3,5 мГц. При цьому, визначали розміри, контур, структуру та ехогенність ПЗ, наявність чи відсутність кальцифікатів паренхіми, ретенційних кіст, мікролітів у протоці ПЗ та її розміри.

Додатково, для оцінки інтрадуоденальної активності ліпази та амілази ПЗ, було проведено  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний дихальний тест ( $^{13}\text{C}$  –ЗТДТ) та  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальний тест ( $^{13}\text{C}$  –АДТ).  $^{13}\text{C}$  –ЗТДТ полягав у дослідженні 13 дихальних проб. Перший видих – контрольний, після чого хворий вживав тестовий сніданок (20 г вершкового масла на двох шматках білого хліба) з додаванням 250 мг мічених  $^{13}\text{C}$  суміш тригліцеридів. Наступні дихальні проби отримували кожні 30 хв. протягом 6-ти годин. В усіх дихальних пробах методом інфрачервоної спектрометрії (фірма IZINTA, Угорщина) визначали концентрацію  $^{13}\text{CO}_2$ . В якості нормальних показників функції ПЗ вважали максимальну концентрацію  $^{13}\text{CO}_2$  між 150 і 210 хв. дослідження – більше 8%, а сумарну концентрацію на 360 хв. дослідження – 30–35%  $^{13}\text{CO}_2$ . При екзокринній недостатності ПЗ спостерігали зниження активності інтрадуоденальної ліпази ПЗ при максимальній концентрації між 150 і 210 хв. дослідження менше 8%  $^{13}\text{CO}_2$  і сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  вкінці 360 хв. – менше 23%.

$^{13}\text{C}$ -АДТ був проведений за аналогічною методикою. Тестовий сніданок полягав у вживанні 200 мл знежиреного молока та 200 г кукурудзяних пластівців. При нормальній активності амілази ПЗ,

сумарна концентрація  $^{13}\text{CO}_2$  до кінця тесту (360 хв.) повинна становити більше 10%, якщо показник менший за 10% – це свідчить про зниження активності амілази ПЗ і вказує на хронічне ураження ПЗ.

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 6.1 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Провідними клінічними проявами ураження ПЗ у обстежених хворих на ХП обох груп були больовий, диспептичний синдроми, а також прояви екзокринної недостатності ПЗ (табл. 1).

Слід зазначити, що при характеристиці клінічних проявів ураження ПЗ у обстежених хворих виявлено відмінності залежно від етіологічного чинника ХП. Біль, що локалізувався у верхніх відділах живота (переважно надчеревна ділянка, ліве підреб'я) та мав оперізуючий характер з іррадіацією в спину, рідше – в ліве плече, лопатку та виникав через 30–60 хвилин після прийому їжі, частіше визначався у хворих на ХП алкогольної етіології (87,8 %). Диспептичні прояви, що характеризувались зниженням апетиту, нудотою, блюванням, гіркотою у роті, частіше визначались у пацієнтів на ХП біліарного генезу, а саме – у 78,9 % випадків.

Проявом екзокринної недостатності ПЗ були «панкреатичні» проноси з неприємним запахом, стеатореєю, що майже з однаковою частотою спостерігались у пацієнтів обох груп (86,3 % у хворих I групи, та 83,5 % у хворих II групи відповідно). Під час УЗД у 91,1 % обстежених хворих I групи та у 86,2 % хворих II групи спостерігались зміни, характерні для ХП (дифузне збільшення, нечіткість та нерівність контурів, підвищена ехогенність, неоднорідна Ехоструктура залози, розширення, наявність мікролітів у протоці ПЗ, а також – кальцифікатів паренхіми ПЗ).

При проведенні копрологічного дослідження у 89,7 % хворих I групи та у 71,2 % хворих II групи була виявлена стеаторея, у 68,1 % хворих I групи та у 60,7 % хворих II групи – креаторея, амілорея визначалась у 53,2 % пацієнтів I групи та у 48,2 % хворих II групи відповідно. Підвищена активність амілази крові була виявлена тільки у 76,7 % хворих I групи (до 160–200 ОД/л, при нормі 25–130 ОД/л у пацієнтів контрольної групи) та у 65,0% пацієнтів II групи (до 145–170 ОД/л).

Отже, проведений аналіз отриманих даних показав, що виражена клінічна симптоматика, яка вказує на ХП, не завжди супроводжується змінами ПЗ під час ультразвукового обстеження, або, навпаки, характерні для ХП зміни при УЗД у обстежених пацієнтів не завжди підтверджуються результатами копрологічного дослідження, або зміною активності амілази у сиро-

ватці крові. Отже, для правильної, своєчасної діагностики ураження ПЗ, а саме – її ЗСН слід використовувати більш чутливі та інформативні методики, якими можуть служити дихальні тести.

Для оцінки ступеня ЗСН ПЗ всім хворим обох груп було проведено  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ. У таблиці 2 наведено результати  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ у хворих на ХП різного генезу, а також контрольної групи ( $p<0,05$ ).

Таблиця 1

Клінічні симптоми у обстежених хворих на ХП

Клінічний синдром	Обстежені хворі на ХП	
	ХП алкогольної етіології (n=30)	ХП біліарної етіології (n=20)
Больовий	100%	100%
Диспепсичний		
- зниження апетиту	91,2%	85,8%
- нудота	85,0%	80,2%
- блювота	80,6%	75,2%
- метеоризм	60,5%	56,7%
Синдром ЗСН ПЗ		
- проноси з неприємним запахом	66,1%	63,4%
- стеаторея	62,8%	60,1%

Таблиця 2

Результати  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ у обстежених хворих на ХП та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХП алкогольної етіології (n=30)	Хворі на ХП біліарного генезу (n=20)
<i><math>^{13}\text{C}</math>-змішаний тригліцеридний дихальний тест:</i>			
- максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження	16,1±1,7 %	5,6±1,3 %*	7,2±1,4 %*
- сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.)	33,4±1,3 %	15,2±0,6 %*	18,7±1,0 %*
<i><math>^{13}\text{C}</math>-амілазний дихальний тест:</i>			
- сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.)	24,1±1,8 %	5,2±1,3 %*	11,4±1,1 %**

Примітка: \* –  $p<0,05$  – різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна; показники у хворих на ХП першої групи та другої групи достовірно відрізняються: \*\* –  $p<0,05$ .

Аналізуючи наведені вище результати дихальних тестів, слід відзначити, що порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ спостерігається у всіх обстежених нами пацієнтів на ХП. При проведенні  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ більш виражена екзокринна недостатність ПЗ спостерігається у пацієнтів з ХП алкогольної етіології, а саме: зниження максимальної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  між 150 і 210 хв. дослідження до 5,6±1,3 % (при нормі більше 8 %) та зниження сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в кінці дослідження (360 хв.) до 15,2±0,6 % (норма – 30–35%). У хворих на ХП біліарного генезу ці показники склали 7,2±1,4 % та 18,7±1,0 % відповідно ( $p<0,05$ ).

Згідно з результатами проведеного  $^{13}\text{C}$ -АДТ, нами було виявлено різке зниження сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в кінці дослідження (360 хв.) у хворих з алкогольним ХП (до рівня 5,2±1,3 % ( $p<0,05$ )) щодо норми (більше 10 %). Натомість у хворих на ХП біліарного генезу показник сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в кінці дослідження (360 хв.)

знаходився на рівні нижньої межі норми та склав 11,4±1,1 % ( $p<0,05$ ). Отже, за результатами  $^{13}\text{C}$ -АДТ нами було виявлено порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ лише в групі пацієнтів з алкогольним ХП.

$^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ є високоінформативними методами діагностики ЗСН ПЗ у хворих на ХП. Слід зазначити більш високу чутливість  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ у порівнянні з  $^{13}\text{C}$ -АДТ вже на ранніх стадіях захворювання, особливо у пацієнтів з ХП, коли інші лабораторно-інструментальні методи дослідження ще не дають чіткої відповіді щодо ступеня ураження ПЗ. Отже,  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ є не лише високочутливими, але, що дуже важливо, і високоспецифічними.  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ дає можливість провести диференційну діагностику стеатореї панкреатичного та кишкового генезу, вибрати адекватну тактику лікування та визначити ступінь важкості захворювання. Також необхідно відзначити неінвазивність даних методів діагностики. Наведені вище критерії дають підстави рекомендувати включи-

ти до комплексу обов'язкових заходів діагностики ХП  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ.

**Висновки.** 1.  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ є високоінформативними методами для дослідження ЗСН ПЗ у хворих на ХП.

2. У хворих на ХП алкогольної етіології спостерігаються більш виражені порушення екзокринної функції ПЗ в порівнянні з ХП біліарного генезу за результатами  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Манжалій Е.Г. Проблемні питання діагностики та лікування хронічного панкреатиту / Е.Г. Манжалій // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 1 (69). — С. 122—128.
2. Никольская К.А. Алкогольный панкреатит: патогенетические особенности и тактика терапии / К.А. Никольская, А.В. Смирнова, Л.В. Винокурова [и др.] // РМЖ. — 2015. — № 13. — С. 744.
3. Ткач С.М. Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности / С.М. Ткач, О.В. Швец // Гастроентерологія. — 2014. — № 1. — С. 49—54.
4. Domínguez-Muñoz. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis / J. Domínguez-Muñoz Enrique, Nieto, R.N. Laura // Pancreas. — 2016. — Vol. 45. — P. 241—247.
5. Masamune. Alcohol as a risk factor for early chronic pancreatitis / Masamune, Atsushi, Kiyoshi Kume, Tooru Shimosegawa // Pancreatology. — 2016. — P. 12—22.

V.I. RUSYN, Ye.S. SIRCHAK, S.M. OPALENYK, N.Yu. KURCHAK

*Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Uzhhorod*

#### VIOLATION OF EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

The paper presents results of determination of  $^{13}\text{C}$  – mixed triglycerid breath test,  $^{13}\text{C}$  – amylase breath test at 50 patients with chronic pancreatitis. Found that in patients with alcoholic chronic pancreatitis occur more pronounced violation of exocrine pancreatic function than in patients with chronic pancreatitis biliary etiology.

**Key words:** chronic pancreatitis,  $^{13}\text{C}$  – mixed triglycerid breath test,  $^{13}\text{C}$  – amylase breath test, exocrine pancreatic insufficiency

**Стаття надійшла до редакції: 17.11.2016 р.**