

УДК: 616.37.085.33.015.4.035

¹³C-тригліцеридний дихальний тест та замісна терапія зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

В.А. Гдаль*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ***Ключові слова:** ¹³C-тригліцеридний дихальний тест, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ферментні препарати.

Актуальність теми

В усьому світі, в тому числі й в Україні, відмічається значний ріст захворювань підшлункової залози (ПЗ), які призводять до порушення її зовнішньосекреторної функції (ЗНПЗ) [8,12].

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 [1,2,12].

Принципово новим високочутливим методом визначення ЗНПЗ є ¹³C-тригліцеридний дихальний тест (¹³C-ТДТ) [7,12,13,14]. Цей метод не лише високочутливий, але й, що дуже важливо, високоспецифічний для пацієнтів зі стеатореєю саме панкреатичного, а не кишкового походження [2,6,7,9, 10,12,13,14].

Замісна терапія, незважаючи на великий вибір ФП, має свої вади, тому що традиційно використовувані ФП мають низку технологічних і фармакологічних недоліків [2,3,11].

Більшість ФП, які в даний час знаходяться на фармацевтичному ринку і широко застосовуються в практиці, не відповідають, як мінімум, чотирьом основним вимогам [3, 4, 5,6].

Матеріали та методи досліджень

¹³C-ТДТ проводився в 45 хворих для діагностики ЗНПЗ, для диференціальної діаностики панкреатичної і кишкової мальабсорбції, а також для підбору дози ФП. За допомогою даного тесту визначають кількість ліпази, що знаходиться у просвіті 12-палої кишки, а також встановлюють кількість ферментів, необхідних конкретному хворому для усунення зовнішньосекреторної недостатності. Методика проведення ¹³C-тригліцеридного дихального тесту така. Пацієнту натще дають сніданок, що складається з 100 г білого хліба та вершкового масла, в яке додається суміш тригліцеридів (жирні кислоти, мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю – ¹³C) у розрахунку 4 мг на 1 кг ваги тіла. Панкреатична ліпаза, що поступає у просвіт 12-палої кишки, гідролізує 2 стеарилових групи жирних кислот. При цьому вивільняється ¹³C-октаноева кислота, яка транспортується у печінку, де окислюється і при цьому вивільняється мічений ізотопом ¹³C-вуглекислий газ. При екзокринній недостатності кількість ліпази, що виробляється, зменшується або вона взагалі відсутня, у зв'язку з чим тригліцериди розщеплюються менш інтенсивно і менше виділяється ¹³CO₂. Проби повітря, що видихається, через кожні 30 хвилин на протязі 3-х годин збираються у спеціальні герметичні мішечки і потім аналізуються на інфрачервоному спектрометрі. У залежності від концентрації міченого вуглекислого газу в різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь екзокринної недостатності.

Даний тест визначає активність саме панкреатичної ліпази в просвіті кишки і дозволяє розмежувати панкреатичну стеаторею від кишкової.

Критеріями діагнозу ХП та інших захворювань з ЗНПЗ служили: ознаки даної патології за Марсельсько-Римською класифікацією (1988), а також відповідно до класифікації, що запропонована Я.С. Циммерманом (1995) зі змінами Н.Б. Губергріц (2002), характерного болю в проекції ПЗ, ГП в анамнезі за останні 5 років,

типової локалізації болю при пальпації живота, приймання алкоголю більше 80 г чистого етанолу на добу протягом 5 і більше років, жовчнокам'яної хвороби в анамнезі, симптомів екзокринної і/або ендокринної панкреатичної недостатності (зниження маси тіла, стеатореї, мальабсорбції), наявності кальцинатів в ПЗ, ознак збільшення ПЗ і/або розширення протоків за даними УЗД або КТ, наявності цукрового діабету 1 і 2 типів, зниження вмісту еластази-1 і показників ^{13}C -ТДТ, результатів копрограми.

В даний час визначення еластази-1 у калі використовується в багатьох клініках в якості "золотого стандартного" методу дослідження функції ПЗ. Однак визначення еластази-1 є інтегральним показником і відображає сумарну ферментну недостатність. По цьому показнику не можливо судити про інтрадуоденальну активність окремих ферментів. В першу чергу це стосується одного з найважливіших панкреатичних ферментів – ліпази, за рівнем якої розраховують необхідну дозу замісної ферментної терапії. Для цього в останні роки використовується ^{13}C -ТДТ.

Матеріал і методи

За допомогою даного тесту обстежено 45 хворих з ЗНПЗ (чоловіків – 20, жінок – 25) віком від 27 до 72 років (середній вік – 54 роки), також в якості контрольної групи 10 пацієнтів зі стеатореєю непанкреатичного генезу, 5 хворих без ЗНПЗ і 10 практично здорових осіб у віці 18-32 років.

Усім пацієнтам проведений ^{13}C -ТДТ на інфрачервоному спектрометрі (Wagner Analysen, Germany). Панкреатичну екзокринну недостатність, яка супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ в дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хвилинами дослідження та сумарна концентрація після 360 хвилини дослідження). Отримані результати показали, що при наявності ЗНПЗ (за клінічними даними і рівнем еластази-1) показники ^{13}C -ТДТ (зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хвилинами дослідження менше 8% $^{13}\text{CO}_2$ і сумарної концентрації в кінці 360 хвилини – менше 23% $^{13}\text{CO}_2$).

З отриманих результатів ^{13}C -ТДТ, виявлено зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ (5,2%) між 150 і 210 хвилинами дослідження і сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ (14,3%) в кінці 360 хвилини у підгрупі хворих з ЗНПЗ, яка отримувала фестал. У підгрупі хворих, які отримували ФП мезим-форте, максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (4,9%) між 150 і 210 хвилинами дослідження та сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (13,7%) в кінці 360 хвилинами були знижені. У підгрупі хворих, які отримували ФП креон, максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (5,8%) між 150 і 210 хвилинами дослідження і сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (16,8%) в кінці 360 хвилини також були знижені в порівнянні з нормою.

При непанкреатичній стеатореї максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (10,5%) між 150 і 210 хвилинами дослідження та сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (27,7%) в кінці 360 хвилини дослідження були в межах норми. У хворих без ЗНПЗ максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (9,9%) між 150 і 210 хвилинами дослідження та сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (26,2%) в кінці 360 хвилини не відрізнялися від норми. У контрольній групі максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (10,4%) між 150 і 210 хвилинами дослідження та сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ (28,9%) в кінці 360 хвилини не відрізнялися від норми. Таким чином у хворих із ЗНПЗ показники ^{13}C -ТДТ були достовірно знижені ($p < 0,05$) у порівнянні з іншими групами.

Окрім визначення наявності і ступеня ЗНПЗ, ^{13}C -ТДТ дозволяє оцінити адекватність замісної терапії, точно підібрати дозу ФП.

Основна група хворих на ЗНПЗ (45 осіб) була поділена на 3 підгрупи.

Хворі першої підгрупи (15 осіб, 33,3% випадків) отримували ФП фестал по 2 драже 3 рази на добу під час приймання їжі, фірми Aventis pharma. Він являє собою комбінований панкреатинвміщуючий препарат, одне драже якого містить: 192 мг панкреатину з ферментативною активністю: а-амілази – 4500 Од. FIP, ліпази 6000 Од. FIP, протеази – 300 Од. FIP, (FIP – Міжнародний союз фармацевтичних федерацій); а також екстракт бичачої жовчі – 25 мг; геміцелюлази – 50 мг.

Хворі другої підгрупи (15 осіб 33,3% випадків) отримували ФП мезим-форте 3500 (фірми Berlin-chemie AG), по 2 табл. 3 рази на добу під час приймання їжі. Хімічна назва: панкреатин. Одна таблетка, що покрита оболонкою, вміщує: панкреатин, який відповідає мінімальній активності амілази – 4200 Од Ph. Eur., ліпази – 3500 Од Ph. Eur., протеаз – 250 Од Ph. Eur.

Хворі третьої підгрупи (15 осіб, 33,3% випадків) приймали ФП креон 10000, 25000 в мінімікросферах, що покриті ентеросолубільною оболонкою, (фірми Solvay pharma). Креон 10 000 (150 мг панкреатину) складається: ліпаза – 10 000 Од. Ph. Eur., амілаза – 8 000 Eur. Ph., протеаза – 600 Eur. Ph. Креон 25 000 (300 мг панкреатину) складає: ліпаза – 25 000 Eur. Ph., амілаза – 18 000 Eur. Ph., протеаза – 1000 Ph. Eur.

Лікування всіх хворих проводилось на тлі дієти, яка відповідала наступним вимогам: приймання невеликої кількості їжі 6-8 разів на добу (2500-3000 ккал), вживання жирів (менше 60 г/добу), білків – 80-120 г на добу (320-480 ккал), вуглеводів – 300-400 г на добу (1200-1600 ккал), відмова від алкоголю.

Результати і обговорення

Вивчення отриманих результатів через сім днів лікування ФП показало наступне. Приймання фесталу сприяло зменшенню больового синдрому з 82,5% випадків до 72,5%. Відповідно приймання мезим-фор-

те – з 77% до 42,5%. Найкращий ефект був після лікування креоном, больовий синдром зменшився з 85% випадків до 30%. Блювота зменшилась при лікуванні фесталом з 20% випадків до 7,5%. При лікуванні мезим-форте з 17,5% випадків до 5%. Найкращий ефект мав місце після приймання креону – блювота зникла в 22,5% пацієнтів із 2%.

Частота випорожнень більше 4-х разів на добу при лікуванні фесталом зменшилась з 60% випадків до 35%, при лікуванні мезим-форте – з 57,5% до 32,5%, після лікування креоном – з 62,5% до 25%. Тобто, креон виявився самим ефективним ФП.

Найбільш позитивна динаміка мала місце в зменшенні диспептичного синдрому. Так, при лікуванні фесталом кількість хворих з диспептичними розладами зменшилась з 92,5% до 37,5%, при лікуванні мезим-форте – відповідно з 95% до 32%, при лікуванні креоном – з 95% до 25%.

Ефективність проведеного лікування через три тижні після приймання ФП фесталу, мезим-форте і креону, оцінювали по показниках: зникнення больового синдрому, нормалізація випорожнень і суб'єктивного покращання самопочуття, зменшення метеоризму та покращання апетиту.

Ефективність лікування ФП оцінювали після 21 дня замісної терапії: ФП фестал був ефективний у 64,5% хворих; ФП мезим-форте – у 76,3% хворих; ФП креон – у 89,4% хворих (рис. 5). При легкому ступені ЗНПЗ ефективність ФП фесталу була в 78,6%; при середньому у – 76,1%; при важкому у – 39,2%. Ефективним лікуванням ФП мезим-форте при легкому ступені ЗНПЗ було в 86,4%; при середньому – в 81,3%; при важкому – в 60%. Ефективність лікування ФП креон при легкому ступені ЗНПЗ була 100%; при середньому – 91,7%, при важкому – 78,2%. Таким чином, найбільш ефективним ФП у лікуванні ЗНПЗ виявився ФП у мінімікросферах креон. В 11 хворих лікування фесталом було неефективне.

Для уточнення діагнозу, тобто наявності саме панкреатичної причини мальабсорбції, а не кишкової і визначення рівня ліпази в просвіті ДПК, цим хворим було проведено ^{13}C -ТДТ.

Результати тесту виявили зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хвилинами ($5,2\% \pm 1,5$) і сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження ($12,4\% \pm 1,9$) у всіх 11 хворих. Тому на другому етапі замісної терапії їм був призначений ФП в мікросферах креон в дозі 150 000 МО на добу.

Результати замісної терапії оцінювались після трьох тижнів лікування. У всіх хворих зникли симптоми ЗНПЗ – нормалізувалися випорожнення, зник біль в епігастральній ділянці, значно зменшився метеоризм і хворі почали набирати вагу тіла. Результати ^{13}C -ТДТ показали нормалізацію максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хвилинами ($9,28\% \pm 0,9$) і сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження ($23,2\% \pm 0,8$) у всіх 11 хворих. Динаміка результатів ^{13}C -ТДТ тестів до і після лікування демонструє статистично значущі зміни ($p < 0,05$).

Отже, лікування ФП фестал, при легкому перебігу ЗНПЗ є досить ефективним. ФП фестал був ефективний у хворих з гіпоацидними станами в зв'язку з тим, що жовчні кислоти покращують гідроліз ліпідів, активують панкреатичні ферменти, покращують всмоктування жирних кислот і холестерину, стимулюють панкреатичну секрецію.

Ферментний препарат мезим-форте ефективний при легкому і середньому ступенях ЗНПЗ.

Сучасний ферментний препарат креон в кислотостійких мінімікросферах має оптимальний склад в фізіологічній пропорції, забезпечує ідеальну фармакокінетику препарату і є самим ефективним при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози.

Висновки

1. Рання діагностика ЗНПЗ за допомогою ^{13}C -ТДТ дає можливість виявляти початкові фази розвитку патологічного процесу.
2. ^{13}C -ТДТ є високочутливим неінвазивним методом, що дозволяє оцінити рівень продукції панкреатичної ліпази та розмежувати стеаторею панкреатичного та непанкреатичного генезу.
3. Клінічна ефективність різних ФП залежить від їх складу, форми випуску, ступеня важкості ЗНПЗ. Найбільш ефективним препаратом для замісної терапії при середньому і важкому ступенях ЗНПЗ є ФП в мінімікросферах з високим вмістом ліпази.

Література

1. Бабак О.Я. Панкреатические ферменты в лечении больных с алкогольным поражением печени и поджелудочной железы // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 1. - С.33-35.
2. Гдаль В.А. Замісна терапія у разі зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози // Сучасна гастроентерологія. -2003. - № 1. - С. 36- 40.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Е.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач. – 2001. - № 5-6. – С. 48-50, 52.
4. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – С. 416.
5. Губергриц Н.Б. Принципы ферментной терапии в гастроентерологии // Сучасна гастроентерологія. - № 3, 2001. – С. 20 – 25.
6. Пивакин В.Т., Охлюбыстин А.В., Баярмаа Н. Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002, - № 2. С. 8-14.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швеу Н.Н., Кляритская И. А., Гдаль В.А., Передерий О. В., Швеу О.В. Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 1. – С.21 – 25.

8. *Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy* / Ed. M. W. Büchler, H. Friess, W. Uhl, P. Malfertheiner. – Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. – 614 p.
9. Fowler M. Fecal elastase 1 – a suitable test for the investigation of pancreatic insufficiency in children? // *Newsletter International Association of Pediatric Laboratory Medicine*. – Winter, 1998.
10. Gullo L., Graziano L., Babbini L., Battistini A., Lazzeri R. Fecal elastase 1 in children with cystic fibrosis // *Eur. J. Pediatr.* – 1997. – V.156. – P.770-772.
11. Lankisch PG: *Appropriate pancreatic function tests and indication for pancreatic enzyme therapy following surgical procedures on the pancreas*. *Pancreatology* 2001, 1(suppl 1):14-26.
12. Vantrappen G.R., Rutgeerts P.J., Ghoos Y.F., Hiele M.I. Mixed Triglyceride Breath Test: A Noninvasive Test of Pancreatic Lipase // *Activity in the Duodenum*. *Gastroenterology*. – 1989. – Vol.96. – P.1126-1134.
13. Dominguez-Munoz J.E., Leodolter A., Kahl S., Malfertheiner P. Evaluation of the ^{13}C -mixed triglyceride breath test for exocrine pancreatic insufficiency // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.114. – P.454.
14. De Boeck, K. et al. Lipid digestion in cystic fibrosis: Comparison of conventional and high lipase enzyme therapy using the mixed triglyceride breath test. *J Ped Gastroenterol Nut* 26: 408-411 (1998)
15. Гдаль В.А. ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест и заместительная терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест и заместительная терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

В.А. Гдаль

Использование в диагностике ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста позволяет на ранних стадиях диагностировать внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы и в динамике оценить результаты ферментозаместительной терапии.

Ключевые слова: ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, ферментные препараты.

^{13}C -Triglyceride Breath Test and substitutive therapy of pancreatic exocrine insufficiency.

W.A. Gdal

Using of ^{13}C -Triglyceride Breath Test in diagnostics permits to reveal pancreatic exocrine insufficiency in an initial stage and to determine in dynamic allows evaluating the results of enzymatic substitutive therapy.

It was established that using of ^{13}C -Triglyceride Breath Test as most factual tool of early diagnostic of PEI, which is indicating the level of lipase in duodenum, it's possible to set the dosage of EP and differentiate between pancreatic and enteric steatorrhea.

Key words: ^{13}C -Triglyceride Breath Test, pancreatic exocrine insufficiency, enzyme preparations.