

УДК 616.379-00864:616.37-008.64:611.37.018.7
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.53-59

ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Цукровий діабет (ЦД) – особливе захворювання, на фоні якого відзначається зростання коморбідних патологій. Особливий інтерес представляє дослідження поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ЦД.

Мета дослідження: визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів.

Матеріали та методи. Обстежено 126 хворих на ЦД і ХП. Хворих розподілено на 2 групи: у I групу увійшло 62 хворих на ЦД 1 типу, а II груп склали 64 пацієнти на ЦД 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Результати досліджень. ЗСН ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з різними формами ЦД має ряд особливостей: у хворих із ЦД 1 типу клінічно проявляється проносами та поліфекалією, тоді як хворих із ЦД 2 типу та ХП частіше турбують прояви біліарної диспепсії. Результати копрологічного дослідження вказують на виражену ЗСН ПЗ, а результати ¹³C-ЗТДТ підтверджують виснаження функціональних резервів ПЗ у пацієнтів із ХП у поєднанні з ЦД 1 типу. У хворих із ЦД 2 типу ХП формується на фоні біліарної патології, а результати ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту вказують на більшу функціональну спроможність ПЗ, ніж у пацієнтів I групи.

Висновки. 1. У хворих на ЦД 1 типу ХП частіше проявляється проносом та поліфекалією, тоді як у хворих із ЦД 2 типу частіше встановлена больова форма ХП у поєднанні з біліарною диспепсією. 2. За результатами лабораторно-інструментальних методів дослідження у хворих на ЦД 1 типу виявлено більш виражену ЗСН ПЗ, ніж у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ХП.

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

Peculiarities of exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic in patients with diabetes mellitus and chronic pancreatitis

Sirchak Ye.S., Barani V.Ye., Fabri Z.Yo.

Abstract. *Introduction.* Diabetes mellitus (DM) is a special disease, against the background of which there is an increase in comorbid pathologies. The particular interest is the study of the combined course of chronic pancreatitis (CP) and diabetes are represent.

The aim of the study - to determine the features of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) of pancreatic gland (PG) in CP in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2.

Materials and methods of research. 126 patients with diabetes and CP 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.

Results of the study. The EPI of PG in patients with CP in combination with various forms of diabetes has a number of features: in patients with type 1 diabetes it is clinically manifested by diarrhea and polyfeces, while patients with type 2 diabetes and CP are more concerned about the manifestations of biliary dyspepsia. The results of the coprologic study indicate a pronounced EPI of PG, and the results of ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test confirm the depletion of the functional reserves of the pancreas in patients with CP in combination with type 1 diabetes. In patients with type 2 diabetes, CP is formed on the background of biliary pathology, and the results of ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test indicate greater functional capacity of the pancreas than in patients of 1 group.



Conclusions. 1. In patients with type 1 diabetes mellitus CP is more often manifested by diarrhea and polyfeces, while in patients with type 2 diabetes mellitus more often found a painful form of CP in combination with biliary dyspepsia. 2. According to the results of laboratory-instrumental methods of research in patients with type 1 diabetes mellitus revealed a more pronounced EPI of PG than in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with CP.

Key words: diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic gland.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш поширених захворювань людства, саме тому визначений Всесвітньою організацією охорони здоров'я як неінфекційна епідемія. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4–7% загальної популяції [1, 2, 3].

Цукровий діабет – особливе захворювання, на фоні якого в останні роки відзначається зростання коморбідних патологій. При ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі й система органів травлення (стравохід, шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза) [4]. При цьому особливий інтерес представляє дослідження поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) і ЦД, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [2, 3].

Діагностика функціонального стану підшлункової залози (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. 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]. Отже, дослідження функціонального стану ПЗ є актуальною проблемою, особливо у пацієнтів із коморбідною патологією

Мета дослідження

Визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів.

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», номер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

мер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 126 хворих на ХП і ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД, та хворі, які знаходилися на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Хворих на ХП розподілено на дві групи: в І 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 $43,8 \pm 7,1$ року. Серед обстежених II групи чоловіків було 34 (53,1 %), жінок – 30 (46,9 %). Середній вік становив $49,7 \pm 5,3$ року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав $45,2 \pm 5,1$ року.

Усі дослідження виконувалися 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.

Усім обстеженим пацієнтам проведено 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, %). При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ).

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 з критеріями ВООЗ (1999 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021), а саме: концентрація глюкози, виміряна натще (не менше 8 годин після останнього прийому їжі) складало в венозній або капілярній крові більше 6,1 ммоль/л, у венозній плазмі крові – більше 7,0 ммоль/л; концентрація глюкози, виміряна через 2 години після тесту на порушення толерантності до глюкози (або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі) складало в венозній крові більше 10,0 ммоль/л, або в капілярній крові або венозній плазмі крові більше 11,1 ммоль/л [6].

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) [7, 8]. Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) із доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) ПЗ проводилося копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові, а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ).

Усім пацієнтам проведений ^{13}C -ЗТДТ. Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). Діагностична цінність ^{13}C -ЗТДТ полягає у тому, що за допомогою даного тесту визначають кількість ліпази, яка знаходиться у просвіті 12-палої 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 – ^{13}C з розрахунку 4 мг/кг ваги тіла) та ще 12 проб протягом 6 годин (по одній кожні 30 хв.) [10].

Тригліцериди, що містять різні жирні кислоти, є основними компонентами природних жирів. Діюча фармакологічна речовина – 1,3-дістеарол-2-(^{1-13}C) октаноїл гліцерин, мічений стабільним ізотопом вуглецю. Він метаболізується в два етапи. На першому етапі відбувається відщеплення ^{1-13}C каприлової кислоти в позиціях 1,3, що відбувається в основному під дією панкреатичної ліпази, що поступає у просвіт 12-палої кишки. На другому етапі відбувається всмоктування відщеплених молекул каприлової кислоти і 2-(^{1-13}C) монооктаноїл глицеролу, якому може передувати його розщеплення до каприлової кислоти. Каприлова кислота при надходженні в тонку кишку швидко всмоктується, зв'язується з альбуміном крові і через систему портально-го кровотоку або лімфатичну систему в системі загального кровообігу в складі ліпопротеїнів транспортується в печінку. Основний канал метаболізму каприлової кислоти – мітохондріальне бета-окислення, що призводить до утворення бікарбонат-іону, який містить вуглець- 13 (^{13}C) та поповнює бікарбонатний пул крові. Це призводить до збільшення частки ^{13}C у вуглекислоті (CO_2) видихуваного повітря. Відсоток виділеної ^{13}C залежить від активності панкреатичної ліпази. При екзокринній недостатності кількість ліпази, що виробляється, зменшується або вона взагалі відсутня, у зв'язку з чим тригліцериди розщеплюються менш інтенсивно і менше виділяється $^{13}\text{CO}_2$. У залежності від концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь екзокринної недостатності ПЗ. Панкреатичну екзокринну недостатність, яка супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ у дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв. дослідження та сумарна концентрація після 360 хв. дослідження). У нормі максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження складає більше 8%, а сумарна концентрація на 360 хв. дослідження – 30–35% $^{13}\text{CO}_2$. При екзокринній недостатності ПЗ спостерігається зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв. дослідження менше 8% $^{13}\text{CO}_2$ і сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв. – менше 23% [9, 10].

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою ком-



п'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

У всіх обстежених нами хворих I групи встановлено ЦД 1 типу легкого ступеня важкості (відсутність кетоацидозу та ком, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД), а також середнього ступеня важкості (в анамнезі кетоацидоз, а також наявність проявів діабетичної ретинопатії, нефропатії чи ангіопатія). У обстежених хворих II групи також діагностовано ЦД 2 типу переважно легкого та середнього ступенів важкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних ре-

акцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їди – до 10 ммоль/л, HbA1c – не перевищував 7 %.

Результати обстежень показали, що у всіх хворих на ЦД діагностовно скарги з боку органів травлення. Існує відмінність між періодичністю виникнення больового симптому в обстежених хворих по групах, а саме: у хворих II групи (ЦД 2 типу та ХП) біль мав постійний характер (у 80,0 % випадків – $p<0,01$), тоді як у хворих I групи виникав періодично (2–3 рази на місяць). У хворих на ЦД 1 типу та ХП біль частіше локалізувався у лівому підребер'ї та епігастральній ділянці (у 52,9 % випадків – $p<0,01$), тоді як у хворих з ЦД 2 типу – частіше у правому підребер'ї (у 55,0 % випадків – $p<0,01$).

Таблиця 1

Клінічні симптоми з боку органів травлення у обстежених хворих

Симптом	Обстежені хворі	
	I група (n=62)	II група (n=64)
Біль	54,8 %	62,5 %
<i>Періодичність</i>		
Постійний	82,4 %**	20,0 %
Періодичний	17,6 %	80,0 %**
<i>Локалізація</i>		
- у верхніх відділах живота (ліве підребер'я, епігастральна ділянка)	52,9 %**	25,0 %
- у правому підребер'ї	17,6 %	55,0 %**
- без чіткої локалізації, розлитого характеру	29,5 %	20,0 %
Метеоризм	48,4 %	73,4 %*
Порушення випорожнення:	67,7 %	67,2 %
- пронос	66,7 %**	37,2 %
- закрепи, які в згодом змінювалися проносами	33,3 %	62,8 %*
- поліфекалія	76,2 %*	41,9 %
Нудота	29,0 %	65,6 %**
Блювота	11,3 %	18,8 %
Гіркота у роті	16,1 %	54,7 %**

Примітка: статистично достовірна різниця між показниками у хворих I і II групи: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.



Майже з однаковою частотою діагностовано у хворих обох груп порушення випорожнення (у 67,7 % та у 67,2% відповідно). Поряд із цим, у хворих I групи це проявлялося проносами (у 66,7 % обстежених – $p < 0,01$) та поліфекалією (у 76,2 % обстежених – $p < 0,05$), тоді як хворі II групи частіше скаржилися на закрепи, які в згодом змінювалися проносами. Нудоту та гіркоту в роті частіше виявлено серед обстежених хворих II групи (у 65,6 % та у 54,7 % обстежених відповідно – $p < 0,01$).

Усім обстеженим хворим, які знаходилися під нашим спостереженням, проведе-

но УЗ-обстеження органів черевної порожнини, копрологічне дослідження та визначення рівня амілази у сироватці крові. При цьому, УЗ-прояви ХП (збільшення розмірів ПЗ чи окремих її частин або, навпаки, зменшення ПЗ, зміна ехо-структури ПЗ, розширення панкреатичної протоки) виявили у 100,0% хворих обох груп.

Рівень амілази сироватки крові у обстежених хворих обох груп статистично достовірно відрізнявся від показників контрольної групи ($112,6 \pm 5,3$ ОД/л та $105,7 \pm 5,9$ ОД/л відповідно – $p < 0,05$), але при цьому не виходив за межі референції (табл. 2).

Таблиця 2

Результати лабораторних методів аналізу в обстежених хворих та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі після ХЕ	
		I група (n=62)	II група (n=64)
Копрологічне дослідження			
Стеаторея (+)	-	91,9 %	79,7 %
Амилорея (+)	-	48,4 %	57,8 %
Креаторея, за рахунок м'язових волокон, які зберігали поперечну посмугованість (+)	-	56,5 %	43,8 %
Мила	5,0 %	24,2 %	75,0 %**
Амілаза у сироватці крові (норма: 0–115 ОД/л)	61,7±4,7	112,6±5,3^^	105,7±5,9^

*Примітка: статистично достовірна різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими: $\wedge$ – $p < 0,05$; статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II групи: ** – $p < 0,01$.*

За результатами копрологічного дослідження більш виражені прояви ЗСН ПЗ встановлено у хворих I групи, а саме: у 91,9 % хворих виявили стеаторею за рахунок жирних кислот, у 48,4 % – амилорею (наявність крохмальних зерен) і у 56,5 % – креаторею за рахунок м'язових волокон, які зберігали поперечну посмугованість. У хворих II групи також вияви-

ли порушення секреторної функції ПЗ. Також у хворих II групи виявили більш виражене збільшення мила при копрологічному дослідженні, що свідчить про дисфункцію жовчовивідної системи у хворих на ЦД 2 типу, що вказує на біліарний генез панкреатиту у даних пацієнтів.

Для більш точного дослідження ЗСН ПЗ нами проведений ^{13}C -ЗТДТ (табл. 3).

Таблиця 3

Результати ^{13}C -ЗТДТ у обстежених хворих і контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі після ХЕ	
		I група (n=52)	II група (n=44)
Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження	$15,1 \pm 1,7$ %	$7,2 \pm 0,9$ %+	$7,7 \pm 1,0$ %+
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.)	$33,7 \pm 2,9$ %	$14,7 \pm 2,0$ %++	$21,9 \pm 2,7$ %+,*

*Примітка: + – між показниками контрольної групи та обстеженими хворими виявлена статистично достовірна різниця – $p < 0,05$; статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II групи: * – $p < 0,05$.*



При аналізі даних ^{13}C -ЗТДТ отримали результати, що підтверджують ЗСН ПЗ у обстежених хворих. У хворих I групи виявили суттєве зниження як максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження (до $7,2 \pm 0,9 \%$), так і сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв. дослідження (до $14,7 \pm 2,0\% - p < 0,01$). У хворих II групи також діагностовано значне зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження (до $7,7 \pm 1,0 \%$), проте сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв. дослідження знизилася лише до $21,9 \pm 2,7 \%$ і статистично достовірно відрізнялася від такого показника у хворих I групи – $p < 0,05$. Отже, за результатами високоінформативного ^{13}C -ЗТДТ також виявили ЗСН ПЗ у хворих із ХП та ЦД 1 та 2 типів.

Таким чином, ЗСН ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з різними формами ЦД має низку особливостей, а саме: у хворих із ЦД 1 типу клінічно проявляється проносами та поліфекалією, тоді як хворих із ЦД 2 типу та ХП частіше турбують прояви біліарної диспепсії (нудота, гіркота у роті). Результати копрологічного дослідження вказують на виражену ЗСН ПЗ, а результати ^{13}C -ЗТДТ підтверджують висна-

ження функціональних резервів ПЗ у пацієнтів із ХП у поєднанні з ЦД 1 типу. Аналіз отриманих даних підтверджує, що у хворих із ЦД 2 типу ХП формується на фоні біліарної патології, а результати ^{13}C -ЗТДТ вказують на більшу функціональну спроможність ПЗ, ніж у пацієнтів I групи. Отже, хворі на цукровий діабет представляють особливий контингент, у яких виявляється висока частота ураження органів і систем, у тому числі й органів травлення. Поєднаний перебіг ХП і ЦД має низку особливостей залежно від типу ЦД, що вимагає подальших досліджень для більш чіткого розуміння патогенетичних механізмів ураження ПЗ і формування її ЗСН.

Висновки

1. У хворих на ЦД 1 типу ХП частіше проявляється проносом та поліфекалією, тоді як у хворих із ЦД 2 типу частіше встановлено больову форму ХП у поєднанні з біліарною диспепсією. 2. За результатами лабораторно-інструментальних методів дослідження у хворих на ЦД 1 типу виявлено більш виражену ЗСН ПЗ, ніж у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ХП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику / В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 7 (55). С. 95-104.
2. Трофологічний статус хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / [Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук, Н. Є. Боцюк та ін.] // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. – 2015. № 1. С. 142-143.
3. Журавльова Л.В. Цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит: одна залоза – дві проблеми / Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова // *Ліки України*. 2014. № 9 (185). С. 11-14.
4. Фадєєнко Г.Д. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти / Г.Д. Фадєєнко, В.А. Чернишов. – *Ліки України*. 2011. № 7 (153). С. 48-50.
5. Феджага І. В. Спосіб діагностики вторинної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози / І. В. Феджага // *Буковинський медичний вісник*. 2010. Том 14, № 2 (54). С. 102 – 105.
6. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих / [М.К. Хобзей, М.В. Гульчій, Б.М. Маньковський та ін.] // *Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги*. Київ; 2014. 71 с.
7. Цукровий діабет 2 типу / [М.К. Хобзей, М.В. Гульчій, А.В. Степаненко та ін.] // *Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги*. Київ, 2012. 118 с.
8. Цукровий діабет 2 типу / [М.В. Гульчій, Л.Ф. Матюха, В.З. Нетяженко та інші.] // *Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах*. Київ; 2012. 343 с.
9. ^{13}C -breath tests: Current state of the art and future directions / [B. Braden, B. Lembcke, W. Koker, W. F. Caspary]. – *Digestive and Liver Disease*. 2007. № 39, Vol. 9. P. 795 – 805.
10. Modak Anil S. Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review / Anil S. Modak // *Journal of Breath Research*. 2007. № 1, Vol. 1. P. 1752-1755.



REFERENCES:

1. Pan'kiv VI Diabetes Mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. International Endocrinology Journal. 2013; 7 (55): 95-104. (in Ukrainian)
2. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. 2016; 2 (40): 54-55. (in Ukrainian).
3. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Hyperadipocytokinaemia – marker of remodeling of the pancreas in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus. Suchasna Gastroenterologija. 2016; 5 (91): 15-20. (in Ukrainian).
4. 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. [in Ukrainian]
5. Fedzhaga IV. The method for diagnosing secondary exocrine insufficiency of the pancreas. Bukovynian Medical Bulletin. 2010; Vol 14, 2 (54): 102-105. (in Ukrainian)
6. Hobzej MK, Guljchij MV, Manykovskij BM et al. Type 1 Diabetes Mellitus in young people and adults. Unified clinical protocol for primary, emergency, secondary (specialized) and third (highly specialized) medical care. Kijiv; 2014. 71 p. (in Ukrainian). <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
7. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. Kijiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
8. Hobzej MK, Matyuha LF, Netjazhenko VZ et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. Kijiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
9. Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. ¹³C-breath tests: Current state of the art and future directions. Digestive and Liver Disease. 2007; 39 (9): 795–805.
10. Anil SM. Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review. Journal of Breath Research. 2007; 1 (1): 1752-1755.

Отримано 19.05.2020 р.