

Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту

О. С. Земляк, Л. С. Бабінець

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний ацидоз, патогенез, трофологічна недостатність, програма лікування

Вступ

Захворювання підшлункової залози (ПЗ) і, зокрема, хронічний панкреатит (ХП) (за МКХ 10 — К.86.0 і К.86.1) відіграють особливу роль у структурі патології хвороб органів травлення (Клас XI). Згідно із даними Центру медичної статистики України, хвороби ПЗ демонструють стабільний щорічний приріст у їх діагностиці. Зокрема, захворюваність на ХП за останні 10 років зросла на 74,0%. Тенденція зберігається і на сьогодні: зокрема, в 1-му кварталі 2017 року приріст до 1-го кварталу 2016 року становив 8,9%, у другому — 8,0%, 4,8% — у третьому та 3,1% у четвертому (рис. 1).



Рис. 1. Щоквартальний приріст захворюваності на ХП в Україні у 2017 р.

Зважаючи на особливості перебігу ХП — рецидивуючий перебіг з прогресуванням функціональної недостатності ПЗ і, як наслідок, втрата працездатності та інвалідизація хворих, питання профілактики, лікування та реабілітації має не лише медичний, а й соціально-економічний вимір. Медична проблематика патології обумовлена як анатомічними, функціональними і морфологічними характеристиками ПЗ, так і складністю патогенетичних механізмів розвитку ХП. Попри всі досягнення сучасної практичної медицини та фармації летальність від ХП залишається високою — протягом 10 років після верифікації діагнозу «Хронічний панкреатит» помирає 15–30% пацієнтів, протягом 20 років — 50% [1, 2]. Безумовно, багатогранність патофізіологічних механізмів перебігу ХП потребує комплексного лікувального і реабілітаційного підходів. Зокрема, дуже важливу роль

у перебігу ХП відіграє синдром метаболічного ацидозу, що необхідно враховувати при формуванні комплексу лікування [14].

Мета — проаналізувати наукові роботи щодо ролі метаболічного ацидозу у патогенезі хронічного панкреатиту.

Основна частина

Метаболічний ацидоз — це накопичення кислот внаслідок підвищеного їх утворення або споживання, зниженого виведення з організму або втрати HCO_3^- через шлунково-кишковий тракт або нирки. Хронічний метаболічний ацидоз головним чином вражає дві лужні травні залози — печінку та ПЗ, які виробляють лужну жовч і сік ПЗ з великою кількістю бікарбонату. Навіть невеликі зміни рН у цих секретах можуть призвести до серйозних біохімічних і біомеханічних змін. При підкисленні соку ПЗ зменшується антимікробна активність, що може призвести до кишкового дисбактеріозу. Зниження рН панкреатичного соку може призвести до передчасної активації протеази всередині ПЗ із можливим розвитком панкреатиту. Агресивна суміш кислих продуктів жовчі та підшлункового соку може призвести до нестабільних скорочень стінок дванадцятипалої кишки та наступного рефлюксу жовчі в шлунок і стравохід. Нормальна екзокринна функція ПЗ є основою правильного травлення. У даний час відсутнє ефективне та безпечне лікування для підвищення екзокринної функції ПЗ. Відновлення звичайного кислотно-основного гомеостазу може бути корисним інструментом у патофізіологічних терапевтичних підходах при різних шлунково-кишкових розладах.

Причинами виникнення персистуючого метаболічного ацидозу при ХП є хронічне запалення тканини ПЗ з розвитком набряку і порушенням мікроциркуляції та перфузії і, як наслідок, гіпоксії; оксидативний стрес тканин ПЗ з переважанням продукції кислих метаболітів; активність кишкової мікрофлори в разі дисбактеріозу (грибки *Candida* чи надмірна колонізація мікрофлорою тонкої кишки (small intestine bacterial overgrowth, SIBO)); зниження ємності буферних систем крові [14].

Основною буферною системою організму є бікарбонатно-гемоглобіновий буфер ($\text{CO}_2^-/\text{HCO}_3^-$), що займає понад 70% загальної буферної ємності організму. Бікарбонатний буфер, крім регуляції сталого рН людської крові, додатково захищає просвіт

шлунка від пошкодження синтезованою соляною кислотою, нейтралізує рН хімусу, який переміщається зі шлунка до дванадцятипалої кишки, а також є основним регулятором лужності соку ПЗ. ПЗ — це лужна залоза, секрет її має лужне рН — 8,0–8,3 [8]. ПЗ разом із печінкою і жовчним міхуром є органами, які активно задіяні в підтримці кислотно-лужного балансу. Для метаболічної регуляції рН ПЗ залучає системні запаси бікарбонату, які циркулюють у крові. Під час розвитку метаболічного ацидозу відбувається централізація бікарбонатного буферу на користь життєво-важливих органів — мозку, легень, серця, тому здатність ПЗ засвоювати бікарбонати з крові зменшується, а рН її секрету падає. Вміст бікарбонатів є основним чинником лужності в підшлунковому соку. Більшість бікарбонатів ПЗ забезпечуються плазмою крові. Scratcher і Dexter припустили, що секреція її безпосередньо пов'язана з концентрацією бікарбонату плазми крові [7, 17, 18]. Секреція бікарбонатів у протоці ПЗ знижується при хронічному системному метаболічному ацидозі. Наводимо дані щодо концентрації бікарбонатів у плазмі крові в порівнянні з панкреатичним соком (табл. 1) [19].

Таблиця 1

Вміст бікарбонатів у середовищах організму людини

Компартмент	Вміст бікарбонатів (мЕкв/л)
Кров (плазма)	27
Підшлунковий сік	92–145

При захворюваннях ПЗ відбувається зменшення кількості бікарбонату в панкреатичному соку та жовчі пацієнтів [9, 11]. Таке зменшення кількості бікарбонату в панкреатичному секреті має практичне клінічне значення [12]. Дуоденальна кислотність здебільшого залежить від кількості бікарбонату в панкреатичному секреті і жовчі. При ХП у хворих, які страждають від екзокринної недостатності ПЗ, рН дванадцятипалої кишки є дуже низьким [9, 20]. Низьке значення рН у дванадцятипалій кишці — найсуттєвіший фактор, що визначає активність всіх панкреатичних ферментів [10]. Наприклад, панкреатична ліпаза перестає «працювати», якщо дуоденальний рН <4,5 [13]. Зі свого боку екзокринна недостатність ПЗ несприятлива для ферментативної активності травної системи в цілому та чинить прямий негативний вплив на якість життя таких пацієнтів [16].

Водночас знижений рівень бікарбонатів може виступати пусковим фактором формування хронічного кальцифікуючого панкреатиту, який є найбільш часто діагностованим (приблизно у 70–80% пацієнтів), причиною якого є хронічне надживання алкоголю (>80 г/добу протягом багатьох років), і який характеризується пошкодженням тканини ПЗ з утворенням внутрішньопрокових білкових корків і каменів, атрофією і стенозом системи протоків [15].

Як відомо, в патогенезі такого ХП беруть участь три основних механізми: а) при стимулюванні

ацинусів у секреті зменшується частка води і бікарбонату HCO_3^- , через що в панкреатичному соку збільшується концентрація білка. Своєю чергою це призводить до преципітації білка у просвіті проток з утворенням білкових корків; б) на преципітованому білку відкладаються солі кальцію. Відбувається утворення каменів у просвіті малих проток і концентричне відкладення кальцію на стінках протокової системи. Причиною цього є виснаження природних механізмів запобігання преципітації солей кальцію, а саме — відсутність у секреті ПЗ двох складових — цитрату, який у нормі зв'язує кальцій, а в умовах ацидозу починає витрачатися на потреби буферних систем, і літостатину (білок з масою 14 кДа), який утримує солі кальцію у розчині при фізіологічній гіперсатурації; в) іноді трапляється також внутрішньопрокове активування трипсину, як при гострому панкреатиті. Це сприяє автолізу тканини ПЗ, викликає активування інших агресивних ферментів, зокрема еластази і фосфоліпази A_2 у протоковій системі залози та іноді й інтерстиційно. Вважається, що причиною передчасного ферментного активування є порушений дренаж зі збільшенням внутрішньопрокового тиску, що призводить до ураження епітелію і підвищення вмісту проферменту (при тому, що концентрація інгібітору трипсину не змінюється)

Щодо прогнозу ХП, то існують докази того, що екзокринна недостатність ПЗ у поєднанні з низьким рН дванадцятипалої кишки збільшує ризик розвитку раку ПЗ при ХП [20]. Загалом ризик розвитку раку ПЗ при захворюванні на ХП у 5 разів більше, ніж загалом у популяції [1].

Окрім локальних ускладнень метаболічного ацидозу, при ХП на якість життя пацієнтів значною мірою впливає хронічна персистуюча метаболічна ацидемія (рН артеріальної крові <7,35). Клінічна картина зумовлена здебільшого тяжкістю метаболічного ацидозу. Легка ацидемія сама собою протікає безсимптомно. Проте при більш вираженій ацидемії (рН <7,10) можуть виникати нудота, блювання і загальне нездужання [5].

Тяжка ацидемія може провокувати порушення функції серця з падінням артеріального тиску і розвитком шлуночкової аритмії. Хронічна ацидемія викликає також демінералізацію кісток (рахіт, остеомаліцію, остеопенію) [3]. На формування остеодфіциту значною мірою впливає також синдром мальабсорбції [4].

Висновок

Таким чином, метаболічний ацидоз стає важливим предикторним чинником формування і поглиблення трофологічної недостатності, що ще більше знижує якість життя пацієнтів з ХП і погіршує прогноз. Все наведене вище свідчить про необхідність враховувати наявність метаболічного ацидозу при ХП при складанні програми комплексного лікування таких хворих.

У перспективі подальших досліджень планується запропонувати і науково обґрунтувати програму комплексного лікування хворих на ХП з включенням засобів корекції метаболічного ацидозу.

Література:

1. Калинин А. В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм / А. В. Калинин // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — № 6. — С. 5–15.
2. Маев И. В. Панкреатология сегодня / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый // Трудные вопросы гастроэнтерологии. — Донецк, 2007. — С. 12–17.
3. Некачалов В. В. Патология костей и суставов. Руководство / В. В. Некачалов. — СПб. : Сотис, 2000. — 288 с.
4. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, О. С. Квасницька, Л. М. Мігенько, О. Я. Пінкевич. — Буковинський медичний вісник. — 2011 — Т. 15, № 2 (58).
5. Руководство по анестезиологии / Под ред. А. Р. Эйткенхеда, Г. Смита. — В 2 томах. — Том 1. — М. : Медицина, 1999.
6. Acute and chronic pancreatitis — diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90–1999/2000 / A. Tinto, D. A. Lloyd, J. Y. Kang [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002.
7. Case R. M. The origin and secretion of pancreatic juice bicarbonate / R. M. Case, T. Scratcerd, D. A. Wynner // J. Physiol. — 1970. — P. 1–15.
8. Guyton A. C. Human physiology and mechanism of disease / A. C. Guyton. — 1987. — 499 p.
9. Initial pathophysiological changes in chronic pancreatitis induced by pancreatic ductular obstruction / S. Matsuno, Y. Sasaki, M. Kobari [et al.] // Tohoku Journal of Experimental Medicine. — 1991. — Vol. 163, No 3. — P. 199–210.
10. Introduction to Enzymes. Worthington Enzyme Manual. Worthington Biochemical Corporation. 2010. <http://www.worthington-biochem.com/introbiochem/default.html>

УДК 616.37-002.2:616.152.112]-092

UA Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту**О. С. Земляк, Л. С. Бабінець**

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний ацидоз, патогенез, трофологічна недостатність, програма лікування

У статті представлено результати аналізу наукової літератури щодо значення метаболічного ацидозу у патогенезі хронічного панкреатиту. Констатовано, що метаболічний ацидоз є важливим предикторним чинником формування і поглиблення трофологічної недостатності, що щодає знижує якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом і погіршує прогноз. Це мотивує до необхідності враховувати наявність метаболічного ацидозу при складанні програми комплексного лікування таких хворих.

УДК 616.37-002.2:616.152.112]-092

RU Метаболический ацидоз как важный фактор патогенеза хронического панкреатита**А. С. Земляк, Л. С. Бабинец**

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

11. Johnson L. R. Essential medical physiology / L. R. Johnson, J. H. Byrne. — USA : Academic Press, 2003.
12. Lieb J. G. II. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century / J. G. Lieb II, P. V. Draganov // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 20. — P. 3149–3158.
13. Mc Clave S. A. Feeding the chronically ill patient / S. A. Mc Clave // Audio-Digest Gastroenterology. 42nd Annual Gastroenterology Update. The Cleveland Clinic, Department of Gastroenterology and Hepatology. — 2006.
14. Melamed P. Chronic metabolic acidosis destroys pancreas. Biotherapy Clinic of San Francisco, USA / P. Melamed, F. Melamed // JOP. — 2014. — Vol. 15, No 6. — P. 552–560.
15. Sarles H. Chronic pancreatitis: etiology and pathophysiology / H. Sarles. — New York : Raven Press, 1986.
16. Saunders J. H. Pancreatic extracts in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency / J. H. Saunders, K. G. Wormsley // Gut. — 1975. — Vol. 16. — P. 157–162.
17. Scratcherd T. The secretion of electrolytes by the pancreas / T. Scratcherd, R. M. Case // Am. J. Clin. Nutrition. — 1973. — P. 326–339.
18. The source of pancreatic juice bicarbonate / E. O. Ball, H. F. Tucker, A. K. Solomon, B. Vennessland // J. Biol. Chem. — 1941. — Vol. 119.
19. Ströhle A. Estimation of the diet-dependent net acid load in 229 worldwide historically studied hunter-gatherer societies / A. Ströhle, A. Hahn, A. Sebastian // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 91. — P. 406–412.
20. Talamini G. Duodenal acidity may increase the risk of pancreatic cancer in the course of chronic pancreatitis: an etiopathogenetic hypothesis / G. Talamini // JOP. — 2005. — Vol. 6. — P. 122–127.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболический ацидоз, патогенез, трофологическая недостаточность, программа лечения

В статье представлены результаты анализа научной литературы о значении метаболического ацидоза в патогенезе хронического панкреатита. Констатовано, что метаболический ацидоз является важным предикторным фактором формирования и углубления трофологической недостаточности, что еще больше снижает качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом и ухудшает прогноз. Это мотивирует к необходимости учитывать наличие метаболического ацидоза при составлении программы комплексного лечения таких больных.

EN Metabolic acidosis as an important factor of pathogenesis of chronic pancreatitis**О. С. Zemlyak, L. S. Babinets**

Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Horbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, metabolic acidosis, pathogenesis, trophic insufficiency, treatment program

Article presents the results of the analysis of scientific literature on the role of metabolic acidosis in the pathogenesis of chronic pancreatitis. It is stated that metabolic acidosis is an important predictive factor in the formation and deepening of trophic insufficiency, which further reduces the quality of life of patients with chronic pancreatitis and worsens the prognosis. This motivates the need to take into account the presence of metabolic acidosis during the development of a complex treatment program for such patients.