

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Фоминых Ю. А.¹, Шабров А. В.², Успенский Ю. П.^{1,3}, Иванов С. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» МЗ РФ

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

FUNCTIONAL CONSTIPATION AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Fominykh Yu.A.¹, Shabrov A.V.², Uspenskiy Yu.P.^{1,3}, Ivanov S.V.¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Institute of experimental medicine

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Фоминых Юлия Александровна — доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Шабров Александр Владимирович — главный научный сотрудник, академик РАН, д.м.н., профессор

Успенский Юрий Павлович — профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, зав. кафедрой факультетской терапии им. профессора А.В. Вальдмана

Иванов Сергей Витальевич — доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Fominykh Yulia Aleksandrovna — Assistant of Professor of Department of internal diseases of stomatologic faculty

Shabrov Aleksandr Vladimirovich — Leading researcher, academic of RAS, Doctor of medical sciences, Professor

Uspenskiy Yury Pavlovich — Professor of Department of internal diseases of stomatologic faculty, Head of Department of faculty therapy named after prof. A.V. Valdmana

Ivanov Sergey Vitalievich — Assistant of Professor of Department of internal diseases of stomatologic faculty

Фоминых

Юлия Александровна

Fominykh Yulia A

jaf@mail.ru.

Резюме

В статье представлены современные данные об эпидемиологии, этиологических факторах развития функционального запора. Проанализирована роль метаболических нарушений в развитии хронического запора, а также значение кишечной микробиоты в возникновении нарушений моторики кишечника у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: функциональный запор, двигательная функция кишечника, микробиота, метаболический синдром
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 151–154

Summary

The modern data on epidemiology, etiological factors of functional constipation development are presented in the review. The role of metabolic disorders in chronic constipation development, and also importance of intestinal microbiota in intestine motility disorders appearance at patients with a metabolic syndrome are analyzed.

Key words: functional constipation, intestine motor function, microbiota, metabolic syndrome

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 151–154

Хронические запоры уверенно входят в семь самых распространенных болезней цивилизации наряду с ишемической болезнью сердца, холелитиазом, дивертикулёзом, раком толстой кишки, а также такими кластерами метаболического синдрома, как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия [1,2,3,4,5].

Согласно отечественной и зарубежной медицинской литературе проблема хронических запоров приобретает все большую актуальность. Предпосылками для данной ситуации являются следующие:

- неуклонный рост запоров – от 10 до 50 % взрослого населения развитых стран и до 30 % детей в возрасте 6–12 лет [6,7,8];
- неоднозначность дефиниции запора, что приводит порой к недостаточной информированности врачей, недопониманию проблемы, а как следствие низкому уровню диагностики;
- статистически достоверная прогностическая роль заболевания как предтечи колоректального рака, который прочно занимает 2-е – 3-е место в структуре онкологической заболеваемости в большинстве экономически развитых стран мира, независимо от гендерной принадлежности [9];
- социальная, медицинская и экономическая значимость патологии, особенно с течением последних десятилетий.

Например, в США жалобы на запор предъявляют 6,3 млн пациентов, расходы (прямые и непрямые) составляют 1,7 миллиардов долларов США / год, средняя стоимость диагностики на 1 пациента с хроническим запором не менее 3 000 долларов США / год, а средняя стоимость лечения данного пациента – 7 522 долларов США / год, в то же время население США ежегодно тратит на приобретение слабительных средств примерно 235 млн долларов США [10,11].

Нельзя не отметить, что, несмотря на разработку новых препаратов различных фармакологических групп, подходы к терапии пациентов с хроническим запором характеризуются целым рядом трудностей, к числу которых относятся невысокая и кратковременная эффективность, наличие частых побочных реакций, а порой и недостаточная изученность согласно требованиям современной доказательной медицины [12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25].

Strahl M. еще в далеком 1851 году написал, что «запор – широко распространенное явление, но при всех обстоятельствах оборачивается печальным тяжелым обременительным вредом для пациента» [26]. Нельзя не согласиться с автором, ведь в настоящее время в качестве осложнений хронического запора описаны: непроизвольный стул у данной категории пациентов повышен риск развития в 1,7 раза, геморрой – 4,1 раза, анальная трещина – 5,0 раз, пролапс прямой кишки – 2,3 раза, копролитиаз – 5,5 раз, перфорация и перитонит – 90 случаев [27]. Запор может играть роль в заболеваемости инфекцией мочевыводящих путей и недержанием мочи [28].

Этиологические факторы для формирования хронического запора крайне разнообразны. К их числу относятся:

- алиментарные (недостаток балластных веществ и жидкости в рационе, малый объем пищи);
- эндокринные (гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, менопауза);
- лекарственные (холинолитики, опиаты, антидепрессанты, нейролептики, мочегонные препараты и др.);
- психогенные (как симптом психических заболеваний, реакция на неблагоприятные, непривычные условия для опорожнения кишечника);
- нейророгенные (паркинсонизм, рассеянный склероз, спинальные расстройства);
- токсические (воздействие свинца, ртути, таллия и других токсических веществ);
- «старческие» (абдоминальная ишемия, гипоксия, снижение репарации тканей, гиподинамия);
- заболевания внутренних органов (хронические заболевания легких, нарушение кровоснабжения, хронические болезни печени).

Наиболее подробную этиологическую классификацию хронических запоров приводит в своем руководстве известный американский гастроэнтеролог Т. Yamada (1998) [29]:

1. Толстокишечная обструкция: колоректальные новообразования; доброкачественные стриктуры (при дивертикулите, ишемические, при воспалительных заболеваниях кишечника); эндометриоз; анальные стриктуры или новообразования; инородные тела прямой кишки; анальные трещины или геморрой.

2. Нейропатические или миопатические расстройства: периферическая или автономная нейропатия; болезнь Гишпрунга; болезнь Чагаса; нейрофиброматоз; ганглионейроматоз; гипоганглиоз; интестинальная псевдообструкция; рассеянный склероз; поражения спинного мозга; болезнь Паркинсона; синдром Шай-Дрэгера; пересечение сакральных нервов или cauda equina; люмбосакральные спинальные повреждения; менингомиелоцеле; низкая спинальная анестезия; склеродермия; амилоидоз; полимиозит/дерматомиозит; миотоническая дистрофия.
3. Метаболические или эндокринные расстройства: сахарный диабет; беременность; гиперкальциемия; гипотиреозидизм; гипокалемия; порфирия; глюкозанома; пангипопитуитаризм; феохромоцитом.
4. Медикаментозные: опиаты; антихолинергические препараты; трициклические антидепрессанты; антипсихотические препараты; противопаркинсонические препараты; гипотензивные препараты; ганглиоблокаторы; противосудорожные препараты; антагонисты кальциевых каналов; препараты железа и кальция; алюминий-содержащие антациды; сульфат бария; тяжелые металлы (напр., мышьяк, ртуть, свинец).
5. Функциональные (идиопатические) запоры.

Анализ причин в классификации приведенной выше обращает на себя внимание на то, что уже 20 лет назад хронические запоры, ассоциированные с метаболическими (эндокринными) расстройствами, были выделены в отдельную группу. Накопленный опыт научных исследований за два последних десятилетия свидетельствует о наличии взаимосвязи между метаболическим синдромом и патологией пищеварительной системы, т.е. формированием «гастроэнтерологических кластеров» заболевания [30,31], а также метаболической функцией, выполняемой кишечной микробиотой (участие в углеводном, липидном обменах и т.д.) [32,33,34].

Таким образом, неудивительным является наличие таких жалоб у пациентов с метаболическим синдромом со стороны пищеварительного тракта, как на запоры, метеоризм, дискомфорт и боли в животе [31,35], что доказывает клинко-патогенетическую сопряженность метаболических нарушений, гормонального дисбаланса (в первую очередь дисфункция гормонов пищевого поведения), функционального состояния органов пищеварительной системы, в особенности гепатопанкреатобилиарной системы, моторно-эвакуаторной функции кишечника и микробного пейзажа пищеварительного тракта [36], нарушение гармонизации процесса пищеварения.

Именно при метаболическом синдроме очень четко прослеживается сбой в работе всего «пищеварительно-транспортного конвейера», теория существования которого была сформулирована академиком А.М. Уголевым, а позднее удостоена премией им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990) [37,38].

Нарушение моторики кишечника у пациентов с метаболическими расстройствами, учитывая вовлеченность в единый патологический процесс органов гепатопанкреатобилиарной системы, и сбоя гармонизации всего процесса пищеварения (синдром нарушенного переваривания, синдром нарушенного всасывания), приводит к кишечному дисбиозу, в результате которого в организме формируется эндотоксемия. С другой стороны эндотоксемия свойственна и поражению печени – основного органа-мишени при метаболическом синдроме. Развитие эндотоксемии способствует повышенной выработке провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли – α , интерлейкин-6 и интерлейкин-8) и экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам, а кроме того к угнетению ретикулоэндотелиальной системы печени, антиоксидантной защиты организма, повышению модифицированных форм липопротеидов в крови пациентов. Нарушения микробного пейзажа кишечника приводят к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, повышенной деконъюгации желчных кислот, образованию токсичных солей, уменьшению экскреции продуктов метаболизма холестерина с фекалиями, повышению их реабсорбции до 100%, что приводит к уменьшению синтеза желчных кислот *de novo*, переклюкая метаболизм печени на синтез холестерина, и способствует формированию дислипидемии [4]. Дисбиоз кишечника приводит к изменению синтеза целого ряда биологически активных субстанций – бактериальных метаболитов, гормонов

и нейротрансмиттеров, в том числе продукции серотонина, который отвечает за координацию моторной деятельности внутренних органов, двигательную функцию кишечника.

У пациентов же с хроническим запором нарушение кишечной моторики неизбежно приводит к изменению внутреннего состава в кишечнике, количественного и качественного биотопа кишечника, нарушению процессов переваривания и всасывания, что в свою очередь будет влиять на внутренний состав в кишечнике и далее усугублять дисбиоз.

Выше описанные патологические процессы замыкают “порочный круг”: нарушение моторики кишечника, нарушение кишечной микробиоты, накопление эндотоксинов, дисбаланс продукции бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – усугубление кишечного дисбиоза [4,39].

Исходя из вышеизложенного, следует, что выявление у пациента метаболических расстройств, хронического запора, нарушений кишечной микробиоты можно расценивать в качестве клинико-патогенетических звеньев единого патологического процесса, что ставит перед исследователями задачу продолжать накапливать опыт и совершенствовать подходы по обследованию, ведению пациентов с метаболическим синдромом и хроническими запорами.

Литература

1. <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>.
2. Шульпекова Ю. О., Ивашкин В. Т. Патогенез и лечение запоров. Русский медицинский журнал, 2004, Т. 6, № 1, с. 3–7.
3. Шемеровский К. А. Хронофизиология и хронопатология пищеварения. Донозоология, 2007, № 1, с. 44–54.
4. Успенский Ю. П., Балукова Е. В., Барышникова Н. В. Стеатогепатит, функциональный запор, дислипидемия: от патогенетической сопряженности к лечению. Профилактическая и клиническая медицина, 2011, № 1 (38), с. 105–111.
5. Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий. РМЖ, 2016, № 11, с. 678–681.
6. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А., Уголев А. М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. – Л.: Наука, 1990; 303 с.
7. Гребнев А. Л., Мяжкова Л. П. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии) – М.: Медицина, 1994; 400 с.
8. Лоранская И. Д. Запор – новые решения старой проблемы. Русский медицинский журнал. 2007. Т. 9. № 1. с. 1–3.
9. Шемеровский К. А. Рекомендации по диагностике и лечению запора (К 59.0 по МКБ-10). Санкт-Петербург. 2002. 12 с.
10. Nyrop K. A., Palsson O. S., Levy R. L. et al. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhea and functional abdominal pain. Aliment Pharmacol Ther. 2007. Vol. 26. p. 237–248.
11. Cook I. J., Talley N. J., Scott S. M. Chronic constipation. Neurogastroenterol Motil. 2009. 21. p. 1–8.
12. Вавилова Т. И., Воробьев Г. И. Морфологические изменения при хронических запорах у взрослых. Материалы научно-практической конференции проктологов. Тула, 1986; с. 64–66.
13. Nusko G., Schneider B., Muller G., Kusche J., Hahn E. G. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasia. Pharmacol. 1993. 47 (Suppl.1). p. 234–241.
14. Бородин Т. В., Бунятян Н. Д. Фармакологический анализ современных слабительных средств. Провизор. 1997. № 18. с. 54–55.
15. Allescher H. D. Laxatives and prokinetics good or bad? In: Constipation and anorectal insufficiency. Falk Symposium 95. Kluwer Academic Publishers. 1997. p. 121–129.
16. Gordon P. H., Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. Second edition. Quality Medical Publishing Inc. St. Louis, Missouri, 1999; p. 1457.
17. Hallmann F. Toxicity of commonly used Laxative. Med Sci Monit. 2000. № 6. p. 618–628.
18. Nusko G., Schneider B., Schneider I., Wittekind C., Hahn E. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. Gut. 2000. № 46. p. 651–655.
19. Fusgen I., Schumann C. Clinical aspects and treatment of constipation. Hanover. Curt R. Vincentz Verlag, 2001; 56 p.

20. *Petticrew M., Rodgers M., Booth A.* Effectiveness of laxatives in adults. *Qual. Health Care.* 2001. Vol.10. p. 268–273.
21. *Ford A.* An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Amer. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. suppl. 1. p. 1–28.
22. *Tack J., Miller-Lissner S.* Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol.7. p. 502–508.
23. *Camilleri M.* Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation – follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010. Vol. 32 (9). p. 1113–1123.
24. *Stanghellini V., Vandeplasse L., Kerstens R.* Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut.* 2011. Vol. 60. suppl. 1. A159-A160.
25. *Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А., Гончаренко А. и др.* Ретроспективная оценка эффекта последствия при лечении хронического запора. *Врач.* № 3. 2013. с. 58–62.
26. *Strahl M.* Die wahren Ursachen der habituellen Leibesverstopfung und die zuverlässigsten Mittel diese zu beseitigen. *Schroder's Buch-und Kunsthdlgung.* Berlin. 1851. p. 1800–1860.
27. *Leung L., Riutta T.* *J Amer Board Fam Medicine.* 2011. 24 (4). p. 436–451.
28. *Romanczuk W., Korczawski R.* Chronic constipation: a cause of recurrent urinary tract infections. *Turk J Pediatr.* 1993. Vol. 35. p. 181–188.
29. *Handbook of gastroenterology* editor T. Yamada. *Lippincott-Raven Publishers, Phyladelphia, New York,* 1998; 726 p.
30. *Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Морозов И. А., Шепелева С. Д.* Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Терапевтический архив.* 2003. Т. 75. № 8. – С. 51–55.
31. *Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009; 184 с.
32. *Шендеров Б. А., Манвелова М. А.* Микробная экология человека и животных и метаболизм холестерина. *Антибиотики и химиотерапия.* 1992. № 11. с. 25–30.
33. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.: Издательство ГРАНТЪ, 1998; Том I; 288 с.
34. *Ткаченко Е. И.* Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей. *Терапевтический архив.* 2004. № 2. с. 67–71.
35. *Новикова В. П., Гурова М. М.* Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб: СпецЛит, 2016; 302 с.
36. *Vrehn A., Blum C.* Gastrointestinal hormones and appetite controle. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. – p. 2131–2124.
37. *Уголев А. М., Иезуитова Н. Н., Тимофеева Н. М.* Энзиматический барьер тонкой кишки. *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 1992. № 78 (8). с. 1–20.
38. *Парфенов А. И., Чернин В. В., Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В.* Симбионтное пищеварение в свете теории А. М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере. *РМЖ.* 2014. № 15. с. 1088.
39. *Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008. № 2. с. 92–96.