

Проблема констипации и метаболический синдром

К.м.н. Ю.А. Фоминых¹, профессор И.А. Горбачева¹, д.м.н. К.А. Шемеровский², профессор Ю.П. Успенский^{1,3}, Р.М. Ниязов⁴

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты анализа современной научной медицинской литературы, посвященные констипационному синдрому, изучению эпидемиологии, этиологических факторов развития хронического запора. Вызванная запором эндогенная интоксикация признана одним из доказанных факторов риска многих болезней, включая метаболический синдром и колоректальный рак. В статье приводится и описывается этиологическая классификация хронических запоров известного американского гастроэнтеролога Т. Yamada, основными пунктами которой являются толстокишечная обструкция, нейропатические или миопатические расстройства, метаболические или эндокринные расстройства, медикаментозные причины нарушений, функциональные (идиопатические) запоры (констипация). В статье описывается регулярный циркадный ритм с формированием ежедневной утренней дефекации, который необходим для нормального функционирования кишечника без нарушений стула. Характеризуются метаболические изменения при развитии констипации, а также роль микробиоты в возникновении нарушений моторики кишечника у пациентов с метаболическим синдромом, который приводит к эндотоксемии, нарушению микробного пейзажа кишечника и дислипидемии. Современные научные данные свидетельствуют в пользу того, что выявление у пациента метаболических расстройств, хронической констипации и нарушений микробиоты следует расценивать в качестве клиничко-патогенетических звеньев единого патологического процесса.

Ключевые слова: констипация, моторика кишечника, микробиота, метаболический синдром.

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Шемеровский К.А. и др. Проблема констипации и метаболический синдром // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(1). С. 46–48.

ABSTRACT

Problem of constipation and metabolic syndrome

Yu.A. Fominykh¹, I.A. Gorbacheva¹, K.A. Shemerovskii², Yu.P. Uspenskiy^{1,3}, R.M. Niyazov⁴

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

² Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

⁴ The Medical Care Unit of the Ministry of the Interior of Russia in Saint-Petersburg and Leningrad region, St. Petersburg

The article reviews modern scientific medical literature devoted to the constipation syndrome, the study of epidemiology, the etiological factors of chronic constipation development. Constipation-induced intoxication is recognized as one of the proven risk factors for many diseases, including metabolic syndrome and colorectal cancer. The article describes the etiological classification of chronic constipation of the famous American gastroenterologist T. Yamada, the main items of which are colonic obstruction, neuropathic or myopathic disorders, metabolic or endocrine disorders, drug-induced disorders, functional (idiopathic) constipation. The article describes a regular circadian rhythm with the formation of a daily morning defecation, which is necessary for the normal functioning of the intestine and the absence of stool disorders. The characteristics of metabolic changes in the development of constipation is given, as well as the role of microbiota in the occurrence of violations of intestinal motility in patients with metabolic syndrome, which leads to endotoxemia, a violation of microbial intestinal landscape and dyslipidemia. Current scientific evidence suggests that the detection of metabolic disorders, chronic constipation and microbiota disorders in a patient should be regarded as a clinical pathogenetic link in the whole pathological process.

Key words: constipation, intestinal motility, microbiota, metabolic syndrome.

For citation: Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Shemerovskii K.A. et al. Problem of constipation and metabolic syndrome // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(1). P. 46–48.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема констипационного синдрома — одна из наиболее актуальных в современной медицине. С одной стороны, хронические запоры являются одной из самых распространенных болезней цивилизации наряду с ише-

мической болезнью сердца, холелитиазом, дивертикулезом, раком толстой кишки, а также такими кластерами метаболического синдрома, как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия [1–5]. С другой стороны, вызванная запором эндогенная интоксикация признана одним из доказанных

факторов риска многих болезней, включая метаболический синдром и колоректальный рак [6]. Нельзя не отметить предпосылки, актуализирующие проблему констипационного синдрома: неуклонный рост запоров у 10–50% взрослого населения развитых стран и у 30% детей в возрасте 6–12 лет; неадекватная информированности врачей, недопониманию проблемы и, как следствие, низкому уровню диагностики; статистически достоверная прогностическая роль заболевания как предтечи колоректального рака, который прочно занимает 2–3-е место в структуре онкологической заболеваемости в большинстве экономически развитых стран мира, независимо от гендерной принадлежности [2, 6–8]. 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, недостаточная изученность препаратов, как она понимается доказательной медициной [2, 7–21].

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание различных специалистов. Проблема вышла из рамок сугубо кардиологических и эндокринологических, как было принято считать ранее, и заслуженно приобрела мультидисциплинарный характер. Частота встречаемости данного симптомокомплекса во взрослой популяции в среднем достигает 20%, в то же время его распространенность прогрессивно увеличивается и имеет признаки «омоложения». И запоры, и метаболический синдром крайне актуальны и относятся к болезням цивилизации. Нельзя не отметить рост дисквалификации, инвалидизации, летальности зачастую трудоспособных лиц молодого и среднего возраста, если этиологическими факторами их заболеваний выступают данные нозологии [2]. Наш анализ посвящен поиску взаимосвязи между констипациями и метаболическим синдромом.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

Известный американский гастроэнтеролог Т. Yamada представил в своем руководстве подробную этиологическую классификацию хронических запоров (1998) [22]:

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 Гиршпрунга; болезнь Чагаса; нейрофиброматоз; ганглионейроматоз; гипоганглиоз; интестинальная псевдообструкция; рассеянный склероз; поражения спинного мозга; болезнь Паркинсона; синдром Шая — 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; гипокальциемия; порфирия; глюкоганома; пангипопитуитаризм; феохромоцитома.

4. Медикаментозные: опиаты; антихолинергические препараты; трициклические антидепрессанты; антипсихотические препараты; противопаркинсонические препараты; гипотензивные препараты; ганглиоблокаторы; противосудорожные препараты; антагонисты кальциевых каналов; препараты железа и кальция; алюминийсодержащие антациды; сульфат бария; тяжелые металлы (например, мышьяк, ртуть, свинец).

5. Функциональные (идиопатические) запоры (констипация).

Анализ этиологических факторов констипационного синдрома свидетельствует о том, что уже 20 лет назад запоры, ассоциированные с метаболическими (эндокринными) расстройствами, были выделены в отдельную группу [2].

ЦИРКАДНЫЙ РИТМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Как известно, для нормального функционирования кишечника без нарушений стула необходим регулярный циркадный ритм, с формированием ежедневной утренней дефекации. По данным профессора Я.С. Циммермана, представленным в руководстве «Клиническая гастроэнтерология» (2009), циркадный ритм дефекации характерен для 95% здоровых людей [23]. При правильной регулярной активности кишечника полноценно осуществляется элиминация неутрализованных отходов организма, практически при каждом акте дефекации 50% содержимого фекалий приходится на живые и мертвые микроорганизмы [24]. Эти данные полностью соответствуют современной информации о наличии циркадного ритма микробиоты толстой кишки [25]. В свете значимости циркадного ритма для всего организма человека в целом и формирования различных заболеваний неудивительно и закономерно, что Нобелевская премия по физиологии и медицине 2017 г. была присуждена за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадный ритм всех клеток организма человека [26]. По данным академика РАН А.Н. Климова и соавт. (1997), каждые сутки в нормальных условиях регулярно выделяется избыточное количество холестерина [27]. Примерно 500 мг холестерина в сутки выводится из организма естественным путем через кишечник в виде желчных кислот. Еще около 500 мг холестерина в сутки выводится в виде копростеринов. Следовательно, около 1 г отработанного холестерина каждые сутки должно элиминироваться из организма человека при соблюдении закона циркадных ритмов нормального функционирования. У пациентов с хроническим запором нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника и сбой циркадного ритма неизбежно приводят к изменению количественного и качественного биотопа микробиоты, нарушению процессов переваривания и всасывания, что, в свою очередь, влияет на внутренний состав кишечника, способствуя эндогенной интоксикации, задержке отработанного холестерина, усугублению степени выраженности дисбиотических изменений.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

При метаболическом синдроме очень четко прослеживается сбой в работе всего «пищеварительно-транспортного конвейера», теория которого была сформулирована академиком А.М. Уголевым, позднее удостоенная премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократ и золотой медали М.В. Ломоносова (1990) [2, 28, 29]. Известно, что пациенты с метаболическим синдромом зачастую предъявляют жалобы на запоры, метеоризм, дискомфорт и боли в животе [30, 31].

ЭНДОТОКСЕМИЯ

Нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника у пациентов с метаболическими расстройствами, учитывая вовлеченность в единый патологический процесс органов гепатопанкреатобилиарной системы, сбоя гармонизации всего процесса пищеварения (синдромы нарушенного переваривания и нарушенного всасывания), приводит к дисбиозу, в результате которого в организме развивается эндотоксемия. С другой стороны, эндотоксемия формируется и при поражении печени как основного органа-мишени при метаболическом синдроме, способствуя повышенной выработке провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и интерлейкин-8) и экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам, угнетению ретикулоэндотелиальной системы печени, антиоксидантной защиты организма, повышению модифицированных форм липопротеидов в крови пациентов.

НАРУШЕНИЕ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА КИШЕЧНИКА И ДИСЛИПИДЕМИЯ

Нарушение микробного пейзажа кишечника приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, их повышенной деконъюгации, образованию токсичных солей, уменьшению экскреции продуктов метаболизма холестерина с фекалиями, повышению их реабсорбции до 100%, что уменьшает синтез желчных кислот *de novo*, переключая метаболизм печени на синтез холестерина, и способствует формированию дислипидемии — облигатного кластера симптомокомплекса «метаболический синдром» [4, 30]. Также дисбиоз кишечника приводит к изменению синтеза целого ряда биологически активных субстанций — бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров, в т. ч. продукции серотонина, который отвечает за координацию моторной деятельности внутренних органов, включая моторную функцию кишечника [2]. Вышеописанные патологические процессы замыкают порочный круг клинко-патогенетической сопряженности между констипацией и метаболическим синдромом: изменение моторики кишечника в виде замедления его циркадного ритма — нарушение микробиоты — накопление эндотоксинов — дисбаланс продукции бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров — нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот — нарушение функции печени — нарушение липидного обмена — нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) — нарушение обмена липидов — ожирение — усугубление кишечного дисбиоза [2, 4, 30–35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные научные данные свидетельствуют в пользу того, что выявление у пациента метаболических расстройств, хронической констипации, нарушенной микробиоты следует расценивать в качестве клинко-патогенетических звеньев единого патологического процесса. Учитывая, что и метаболический синдром, и хронический запор (констипация) относятся к наиболее актуальным болезням современной медицины, исследователям необходимо подходить к пациенту в рамках интегративного подхода, с учетом хрономедицинских аспектов проблемы констипации [36] и донозологического подхода к профилактике кишечной и внекишечной патологии [37] для адекватного современным данным ведения пациентов этой категории.

Литература

- Lindberg G., Hamid S., Malferteiner P. et al. WGO Practice Guideline — Constipation. [Электронный ресурс] // World Gastroenterology Organisation. 2018. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html> (дата обращения: 21.06.2018).
- Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т.143(7). С.151–154 [Fominyh Ju.A., Shabrov A.V., Uspenskij Ju.P., Ivanov S.V. Funkcional'nyj zapor u pacientov s metabolicheskim sindromom // Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija. 2017. T.143(7). S.151–154 (in Russian)].
- Шемеровский К.А. Хронофизиология и хронопатология пищеварения // Донозолия. 2007. №1. С.44–54 [Shemerovskij K.A. Hronofiziologija i hronopatologija pishhevarenija // Donozologija. 2007. №1. S.44–54 (in Russian)].
- 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 [Uspenskij Ju.P., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. Steatogepatit, funkcional'nyj zapor, dislipidemija: ot patogeneticheskoj sovrjazhennosti k lecheniju // Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2011. №1(38). S.105–111 (in Russian)].
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий // РМЖ. 2016. №11. С.678–681 [Livzan M.A., Osipenko M.F. Hronicheskij zapor: ot simptoma k diagnozu i jeffektivnoj terapii. Algoritm nashih dejstvij // RMZh. 2016. №11. S.678–681 (in Russian)].
- Шемеровский К.А. Проблема запора: хронофизиологический подход // Врач. 2011. №10. С.19–24 [Shemerovskij K.A. Problema zapora: hronofiziologicheskij podhod // Vrach. 2011. №10. S.19–24 (in Russian)].
- Лоранская И.Д. Запор — новые решения старой проблемы // РМЖ. 2007. №1(9). С.1–3 [Loranskaja I.D. Zapor — novye reshenija staroj problemy // RMZh. 2007. №1(9). S.1–3 (in Russian)].
- Вавилова Т.И., Воробьев Г.И. Морфологические изменения при хронических запорах у взрослых: матер. науч.-практ. конф. проктологов. Тула. 1986. С.64–66 [Vavilova T.I., Vorob'jov G.I. Morfolozicheskie izmenenija pri hronicheskikh zaporah u vzroslyh: mater. nauch.-prakt. konf. proktologov. Tula. 1986. S.64–66 (in Russian)].
- Nusko G., Schneider B., Muller G. Et al. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasia // Pharmacol. 1993. Vol. 47 (1). P. 234–241.
- Бородина Т.В., Бунятян Н.Д. Фармакологический анализ современных слабительных средств // Провизор. 1997. №18. С.54–55 [Borodina T.V., Bunjatjan N.D. Farmakologicheskij analiz sovremennyh slabitel'nyh sredstv // Provizor. 1997. №18. S.54–55 (in Russian)].
- Laxatives and prokinetics good or bad? In: Constipation and anorectal insufficiency / ed. by Allescher H.D. Falk Symposium 95. Kluwer Academic Publishers. 1997. P.121–129.
- Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus / ed. by P.H. Gordon, Nivatvongs S. Second edition. Quality Medical Publishing Inc. St. Louis, Missouri. 1999. 1457 p.
- Hallmann F. Toxicity of commonly used Laxative // Med Sci monit. 2000. №6. P.618–628.
- Nusko G., Schneider B., Schneider I. et al. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study // Gut. 2000. №46. P.651–655.
- Clinical aspects and treatment of constipation / ed. by Fusgen I., Schumann C. Hanover. Curt R. VincentzVerlag. 2001. 56 p.
- Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults // Qual. Health Care. 2001. Vol. 10. P.268–273.
- Ford A. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // Amer. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104(1). P.1–28.
- Tack J., Miller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. P.502–508.
- 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.
- 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(1). PA159–A160.
- Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Ретроспективная оценка эффекта последующих при лечении хронического запора // Врач. №3. 2013. С.58–62 [Cheremushkin S.V., Kucherjavij Ju.A. Retrospektivnaja ocenka jeffekta poslededstvija pri lechenii hronicheskogo zapora // Vrach. №3. 2013. S.58–62 (in Russian)].
- Handbook of gastroenterology / ed. T. Yamada. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. New York. 1998. 726 p.
- Клиническая гастроэнтерология / под ред. Я.С. Циммермана ГЭОТАР-Медиа. 2009. 416 с. [Klinicheskaja gastrojenterologija / pod red. Ja.S. Cimmermana GEOTAR-Media. 2009. 416 s. (in Russian)].
- Питание, микробиоценоз и интеллект человека / под ред. Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенского. СПб. СпецЛит, 2006. 590 с. [Pitanie, mikrobiocenozi i intellekt cheloveka / pod red. E.I.Tkachenko, Ju.P. Uspenskogo SPb. SpecLit, 2006. 590 s. (in Russian)].
- Thaiss C.A., Zeevi D., Levy M. et al. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host // Gut Microbes. 2011. Vol. 6(2). P.137–412.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>