

11. Delzenne N., Aertssens J., Verplaetse H. et al. Effect of fermentable fructooligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat // *Life Sci.* – 1995; 57 (17): 1579–1587.

12. Zhu X., Zhang H., Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities // *J. Agric. Food Chem.* – 2004; 52 (24): 7272–7278.

13. Peppercorn M., Goldman P. Caffeic acid metabolism by gnotobiotic rats and their intestinal bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1972; 69 (6): 1413–1415.

14. Angulo P., Deach J., Batts K. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 1999; 30: 1356–1362.

15. Bacon B., Faravash M., Janney C. et al. Nonalcoholic steatohepatitis; An expanded clinical entity // *Gastroenterology.* – 1994; 107: 1103–1106.

16. Подымова С. Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.

17. Герок В., Блюм Х. Заболевания печени и желчевыделительной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.

18. Ferenci P. Clinical spectrum of alcoholic hepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H (eds). *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Dordrecht: Kluwer Academ Publ 2001.

19. Sanyal A. (ed). *Nonalcoholic fatty liver disease* // *Clin. Liv. Disease.* – 2004; 8 (3).

20. Маколкин В. И. Метаболический синдром. – М.: МИА, 2010. – С. 142.

21. Larter C., Farrell G. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat // *J. Hepatol.* – 2006; 44: 253–261.

22. Neuschwander-tetri B., Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference // *Hepatology.* – 2003; 37: 1202–1219.

23. Калинин А. В. Эссенциале Н – опыт применения препарата при алкогольной болезни печени // *Consilium-medicum.* – 2001; экстр-выпуск: 6–8.

24. Буевров А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболевания печени // *Болезни органов пищеварения.* – 2001; 1: 16–18.

25. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pretreatment // *Phytother. Res.* – 2002; 16 (4): 368–372.

26. Плешков В. Г., Богачев Р. С., Базина И. В. Об опыте использования препарата Хофитол для коррекции различных форм дислипидемии. – Смоленск, 2007. – С. 23–29.

27. Широкова Е. Н., Ешнау В. С., Ивашкин В. Т. Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита. – М., 2007. – С. 42–50.

28. Минушкин О. Н. Хофитол в лечении больных хроническим гепатитом и билиарной дисфункцией. – М., 2007. – С. 61–70.

29. Махов В. М. Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы. – М., 2007. – С. 91–103.

30. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Буличенко М. А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // *Росс. мед. журн.* – 2010; 18: 1742–1749.

FATTY LIVER DISEASE: CLINICAL VALUE

Professor V. Makhov, MD; M. Gapeyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The development of fatty liver dystrophy (FLD) in the absence of chronic alcohol intoxication is defined as nonalcoholic FLD (NAFLD). When its pathological action becomes greater, NAFLD progresses to nonalcoholic steatohepatitis, then liver fibrosis, and eventually hepatic cirrhosis.

Key words: nonalcoholic fatty liver dystrophy, alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, Chofitol.

ПРОБЛЕМА ЗАПОРА: ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

К. Шемеровский, доктор медицинских наук
НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург
E-mail: constshem@yandex.ru

Предложен новый – хронофизиологический подход к эффективной нормализации циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. Мониторинг ритма кишечника необходим как для диагностики тяжести запора, так и для контроля эффективности применения лекарственных средств.

Ключевые слова: околосуточный ритм кишечника, стадии тяжести запора, хронофизиологический подход.

Проблема запора – один из ключевых вопросов не только современной гастроэнтерологии, но практически всей внутренней медицины, поскольку вызванная запором эндотоксикация признана одним из доказанных факторов риска большинства современных внутренних болезней – от метаболического синдрома до колоректального рака [1–4, 7, 9, 17–19], а врачи Великобритании считают запор «скрытой национальной проблемой», поскольку почти 50% населения принимают слабительные средства [20].

Хронофизиологический и хрономедицинский аспекты нарушения циркадианного (околосуточного) ритма эвакуаторной функции кишечника свидетельствуют о необходимости соблюдения 4 основных принципов лечения запора, помогающих врачу подходить к лечению пациентов, страдающих запором: 1) комплексно, 2) индивидуально, 3) последовательно, 4) с контролем частоты и фазы дефекации по хроноэнтерограмме.

Комплексное лечение пациента с запором должно включать:

- нормализацию питания до полноценного насыщения пищевыми волокнами при соблюдении адекватного питьевого режима (от 2 до 2,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний);
- соблюдение суточного ритма (режима) сна–бодрствования с обязательным отходом ко сну до, а не после полуночи;
- повышение общей двигательной активности с контролем (и поддержанием на соответствующем уровне) индекса массы тела;
- назначение лекарственных средств в соответствии с выраженностью степени тяжести запора.

Индивидуализированное лечение пациента, страдающего запором, основано на учете 4 основных аспектов:

- полнота выявления и устранения основных причин запора у данного пациента;
- убедительное разъяснение не только физиологической необходимости, но и реальной возможности «жить обязательно с ежедневным утренним стулом»;
- учет реальной частоты и фазы циркадианного ритма стула по данным недельного мониторинга этого ритма с помощью методики хроноэнтерографии;

- учет психологических личностных особенностей данного пациента для осуществления малой психотерапии.

Последовательность лечения пациента с запором предполагает:

- сначала выявление особенностей возникновения и длительности течения хронического запора у данного пациента, а лишь затем — выработка тактики и назначение безопасных и эффективных лекарственных средств для нормализации ежедневного ритма дефекации;
- сначала установление величины реальной частоты и акрофазы ритма дефекации, а лишь затем — назначение соответствующих этим данным эффективных лекарственных средств;
- сначала воздержание от избыточных медикаментов-обстипантов, а лишь затем — назначение адекватных полу и возрасту противозапорных средств;
- сначала нормализация прокинетической диеты, питьевого режима и достаточной двигательной активности, а лишь затем — решение о применении растительных или синтезированных лаксативов.

Контроль частоты и фазы циркадианного ритма дефекации предполагает:

- обязательную регистрацию (недельный мониторинг) реальной частоты и фазы ритма стула с применением неинвазивного метода хроноэнтерографии;
- обучение пациента регистрировать реальный момент времени и регулярность реализации эвакуаторной функции кишечника;
- вовлечение пациента с запором в процесс наблюдения за переходом от нерегулярного ритма стула к восстановлению регулярности ежеутреннего ритма эвакуаторной функции кишечника под влиянием комплексной, индивидуализированной и последовательной терапии.

Хронофизиологический подход к проблеме лечения больных, страдающих запором, основан на пересмотре традиционного (старого) представления о синдроме обстипации и предложении нового, научно обоснованного — хронофизиологического — понимания нормы и патологии эвакуаторной функции кишечника.

Подчеркнем 13 основных различий старого и нового подходов к проблеме запора:

1. В основе традиционного понимания синдрома запора лежит один из определяющих его критериев — частота стула, которая (в соответствии с так называемыми «Римскими критериями III», 2006 г.) составляет менее 3 дефекаций в неделю (т.е. 1–2 опорожнения кишечника за 7 дней недели). Однако с позиций хронофизиологии обстипационный синдром можно определить так: «Запор — нерегулярность стула с частотой менее 7 дефекаций в неделю». Такое хронофизиологическое определение запора основано на непреложной общебиологической закономерности, проявляющейся в том, что эвакуаторная функция кишечника — это не только активность мышц кишечника, но и одна из фундаментальных элиминационных функций всего организма; как и весь организм, кишечник в норме функционирует строго периодически в виде суточного или циркадианного ритма.

2. В соответствии с традиционным (и международно признанным) представлением о запоре большинство врачей Западной Европы и России критерием нормальности частоты стула до сих пор считают именно частоту 3 раза в неделю.

В противоположность этому с позиций хронофизиологии и хрономедицины нормальным ритмом деятельности кишечника следует считать регулярный ежедневный утренний стул с частотой не менее 7 раз в неделю.

3. Традиционное понимание запора предполагало, что акт дефекации может происходить в любое время суток (от 00.00 до 24.00). С позиций хронофизиологии у каждого циркадианного (околосуточного) ритма есть своя, присущая ему акрофаза (момент максимального проявления функции), в связи с чем оптимальной (наилучшей) акрофазой суточного ритма дефекации является именно утренняя акрофаза — период от утреннего пробуждения до полудня (до 12.00). Порция вредных для организма веществ, формируемая мощными пропульсивными сокращениями толстой кишки за период ночного сна, к каждому утру готова для эвакуации из организма.

4. По традиционному представлению и по последним (2006 г.) «Римским критериям III», для запора характерна частота стула 1–2 раза в неделю (без выделения стадий тяжести запора). Однако хронофизиологические исследования частоты дефекации позволили выделить 3 основных стадии запора: I стадия (легкая) — частота стула 5–6 раз в неделю; II стадия (умеренная) — 3–4 раза в неделю; III стадия (тяжелая) — 1–2 раза в неделю. Международные критерии запора настраивают врачей обращать внимание только на самую тяжелую стадию тяжести запора (<3 раз в неделю), а 2 предшествующие стадии (I и II) практически выпадают из поля зрения медиков.

5. Старый подход к проблеме запора часто опирался на ложное представление о нем как о «безобидном симптоме», который существенно не влияет на возникновение других болезней. С позиций хрономедицины запор является «универсальным патогенным блоком», поскольку может инициировать не только сугубо кишечную патологию (дисбиоз, дивертикулез, язвенный колит, полипоз, геморрой, колоректальный рак и др.), но и «внекишечные» виды патологии (варикозная болезнь, холелитиаз, ожирение, метаболический синдром, атеросклероз, артериальная гипертензия и др.).

6. Традиционный подход к запору рассматривает его как «обычное явление», которое выявляется якобы и у здоровых, и у больных. Современные исследования показателей качества жизни свидетельствуют о том, что наличие хронического запора приводит к существенному понижению (почти на 20%) качества жизни таких пациентов по параметрам физического, социального и психического здоровья.

7. Согласно существовавшему пониманию, запор рассматривали преимущественно как «следствие болезней» и поэтому для его устранения рекомендовали лечить основную болезнь. Новое хронофизиологическое понимание не отрицает отдельных случаев возникновения запора как следствия органических препятствий на пути продвижения содержимого кишечника, но предлагает рассматривать запор еще и как «индуктор многих болезней», что может способствовать донозологической профилактике болезней.

8. С позиций традиционного взгляда на запор возникновение обстипационного синдрома у пожилых рассматривали как следствие рака ободочной и прямой кишок. Хронофизиологический подход позволяет рассматривать запор (колоректальный копростаз) как фактор риска возникновения колоректального рака, что настраивает врача на его профилактику.

9. Традиционно выделяли частые и нечастые условия возникновения запора. Новый хронофизиологический подход позволил установить одну из основных причин его возникновения — сдвиг акрофазы ритма дефекации вправо, от оптимального утреннего периода — в вечерний (наихудший, «пессимальный»). Тот факт, что главная причина запора состоит именно в несвоевременности естественного акта опорожнения кишечника, позволил сформулировать принцип возникновения запора (констипации): «Чем позже происходит дефекация — тем чаще возникает констипация».

10. Для диагностики запора традиционно используют дорогостоящие и инвазивные методы исследования (рентгенологическое облучение, применение радиоактивных изотопов и даже компьютерную томографию). Хронофизиологический подход обосновал применение нового неинвазивного и экономичного специфического метода диагностики — хроноэнтерографии — недельного мониторинга ритма дефекации с построением хроноэнтерограммы, делающей возможной дифференциальную диагностику 3 стадий тяжести запора.

11. Старый подход к проблеме запора приводил к мнению о том, что врач должен успокоить больного, «приучить его жить с неежедневным стулом». Новый хронофизиологический подход предлагает образовывать пациента, включать его в процесс лечения и «обучить жить с ежедневным стулом».

12. Традиционное лечение пациентов, страдающих хроническим запором, несмотря на множество немедикаментозных и лекарственных средств, не является высокоэффективным и часто сопровождается значительными побочными эффектами. Новый подход, основанный на понимании циркадианности функционирования организма и кишечника, позволяет надеяться на более эффективную терапию таких пациентов, ориентируясь на восстановление нормальных физиологических рефлексов для оптимизации естественного ритма эвакуаторной функции кишечника с адекватной для нее частотой и акрофазой.

13. Традиционный подход к терапии больных с запором, основанный на международных «Римских критериях III, 2006», предусматривающих частоту стула менее 3 раз в неделю, предполагает, что «целевой уровень» частоты стула при лечении должен быть 3 и более дефекаций в неделю. Хронофизиологический подход, ориентирующийся на регулярность функции кишечника, в качестве «целевого уровня» предлагает при лечении достигать истинно нормальную цель — частота стула 7 раз в неделю. Этот подход позволил сформулировать физиологический принцип профилактики констипации (запора): «Чем раньше происходит дефекация, тем реже возникает констипация».

Таким образом, хронофизиологический подход к проблеме запора, основанный на понимании циркадианного ритма функций организма и кишечника, настраивает врача не только на помощь больному по своевременному выведению из организма токсических веществ, но и на восстановление естественного биоритма функционирования кишечника, что способствует поддержанию адекватного уровня качества жизни человека.

Вместе с тем хронофизиологический подход не исключает обоснованного применения немедикаментозных и лекарственных средств нормализации околосуточного ритма функции кишечника.

Для пациентов с запором профессором Г. Григорьевой [2] разработана специальная анкета, содержащая 10 вопросов:

- 1) что пациент понимает под запором?
- 2) с чем связывает появление запора?
- 3) какие слабительные средства использует?
- 4) какие препараты, кроме слабительных, принимает?
- 5) нормализуется ли стул после соблюдения диеты и в определенное время года?
- 6) имеются ли профессиональные вредности?
- 7) какова физическая активность?
- 8) имелись ли операции?
- 9) были ли гинекологические заболевания?
- 10) верит ли пациент в успех лечения?

С позиций хронофизиологического подхода к данной анкете необходимо добавить 2 ключевых вопроса: 1) сколько раз в неделю бывает стул? 2) в какое время суток обычно бывает стул? Ответы на эти вопросы позволяют определить частоту и акрофазу околосуточного ритма дефекации, что дает возможность диагностировать стадию тяжести запора и настроить пациента на восстановление оптимальной (утренней) фазы опорожнения кишечника.

В настоящее время для этой цели довольно широко применяются растительные слабительные средства. Однако фитотерапия у пациентов с запором не свободна от существенных побочных эффектов. Особенно это касается препаратов сенны (сеннозиды А и Б), злоупотребление которыми может приводить к развитию так называемой приобретенной болезни Гиршпрунга из-за повреждающего действия сенны на нейроны толстой кишки. В некоторых странах (США) слабительные средства на основе сенны запрещены к применению из-за серьезных побочных эффектов. Фитотерапевты указывают, что сырье плодов и листьев сенны содержит смолы, раздражающие кишечник, вызывающие спастическую боль, тошноту и рвоту. Употребление экстракта алоэ для устранения запора противопоказано при беременности, так как его большие дозы обладают abortивным эффектом и могут вызывать угнетение перистальтики кишечника. Препараты из свежей коры крушины, назначаемые для борьбы с запором, могут вызывать рвоту, а настой корней ревеня в малых дозах обладает не послабляющим, а закрепляющим действием.

В современной классификации слабительных средств выделяют 5 основных групп препаратов, различающихся по механизму действия:

- балластные (или объемные) слабительные — богатые пищевыми волокнами (с пребиотическим эффектом) отруби, оболочки семян подорожника, семя льна и др.;
- осмотически действующие препараты (макроголи, дисахариды, солевые слабительные);
- стимулирующие слабительные препараты (пикосульфит натрия, бисакодил и др.);
- смазывающие (мягчительные) — глицериновые или вазелиновые свечи, докюзат натрия и др.;
- прокинетики: метоклопрамид, домперидон; прокинетики обладают также тегасерод и трибутин.

Устранение запора возможно также при использовании желчегонных средств, поскольку желчь является одним из мощных естественных стимуляторов моторно-эвакуаторной функции кишечника. В этом плане возможно и применение препаратов, содержащих желчные кислоты (например, урсодезоксихолевой кислоты) [7].

В настоящее время для деликатного решения проблемы запора все шире используют макрогол 4000 – Форлакс®, назначаемый не только в обычной практике гастроэнтеролога, но также в педиатрической и акушерской практике [4, 12].

Особенностью Форлакса является его физиологичное действие, заключающееся в нескольких факторах. В первую очередь – механизм действия, обеспечивающий увеличение объема и размягчение кишечного содержимого за счет связывания экзогенной воды в просвете кишечника, что в свою очередь ведет к безболезненному появлению стула, при этом отсутствуют адсорбция и метаболизм макрогола. Также к физиологичности можно отнести эффект после первой дозы, который составляет 24–48 ч, что близко по времени к нормальному прохождению химуса через весь кишечный тракт. Ну и, наконец, свойство, характерное только для макроголов, – так называемый эффект обучения – восстановление нормальной перистальтики кишечника во время курсового приема Форлакса с сохранением нормальной работы кишечника по окончании курса.

Применение Форлакса при кратковременной задержке стула и при курсовом лечении функционального хронического запора в амбулаторных и госпитальных условиях [1] показало, что если до лечения взрослых пациентов частота стула у них не превышала 2–3 раза в неделю, то на фоне длительного лечения она возрастала до 4–6 раз в неделю, т. е. повышалась в 2 раза, хотя и не достигала нормальной частоты (7 раз в неделю). Клиническая эффективность слабительного действия этого макрогола составила 38 оценок «отлично» и «хорошо» против 2 «удовлетворительно».

Имеются сообщения о том, что применение макрогола 4000 для лечения детей и подростков (8–18 лет), страдающих запором, позволило через 2 нед терапии повысить частоту стула до 4–5 раз в неделю, а в группе леченных лактулозой – до 3–4 раз в неделю, причем полная клиническая ремиссия запора была достигнута у 72% пациентов в группе макрогола 4000 [12].

Изучение хроноэнтерограмм до и после лечения в 3 группах пациентов с функциональным запором (1-я группа – без боли, 2-я – с абдоминальной болью, 3-я – с геморроем) показало, что с помощью Форлакса (1-я группа), Форлакса и пинаверия бромид (2-я группа), а также Форлакса и гинкор форте (3-я группа) удалось повысить частоту ритма стула в среднем от 2–3 до 5–6 в неделю. До лечения утренний ритм стула наблюдался у 8–19% пациентов, а после него – у 80–86%. Эти сдвиги сопровождались повышением качества жизни пациентов на 13–20% [10].

Представленные хронофизиологические аспекты кишечной аритмии имеют фундаментальный характер, базируясь на универсальном явлении – циркадианном ритме работы желудочно-кишечного тракта [5, 6, 15, 16]. Выявленные свойства этого ритма свидетельствуют о преимуществе хронофизиологического подхода к проблеме кишечной аритмии по сравнению с традиционным. Если традиционный подход к этой проблеме был основан на эмпирических данных о функциях организма без учета фактора времени [8, 13, 14], то хронофизиологический подход базируется на фундаментальном феномене – циркадианности функций организма с учетом их ритмичности в реальном масштабе времени.

Новый подход к проблеме нарушений околосуточного ритма моторно-эвакуаторной функции кишечника стимулировал разработку нового хронофизиологического метода – хроноэнтерографии – мониторинга суточного ритма функ-

ционирования кишечника. Этот метод позволил доказать, что физиологически нормальным является именно околосуточный ритм эвакуаторной функции кишечника, а не ее спорадическое и нерегулярное функционирование. Регулярность физиологична, нерегулярность – патологична.

Хрономедицинский подход к оценке проблемы регулярности ритма кишечника в настоящее время базируется на фундаментальном представлении F. Halberg [15, 16] о так называемом «хрономе» – генетическом базисе временной структуры функций организма. Согласно концепции «хронома», эвакуаторная функция кишечника является одним из эндогенных ритмов организма – околосуточным циклом, период которого в норме составляет 24 ± 4 ч. Такое понимание регулярности этой функции существенно отличается от эмпирического представления о том, что нерегулярность эвакуаторной функции кишечника [13, 14] якобы является нормальной.

Хронофизиологический подход к ритмичности функционирования кишечника позволил впервые предложить частотную классификацию стадий тяжести кишечной брадиаритмии. По этой классификации, для I стадии тяжести кишечной аритмии характерна частота стула 5–6 раз в неделю, для II – 3–4 раза в неделю, для III – 1–2 раза в неделю, что соответствует «Римским критериям III» (2006) констипации.

Новый подход к аритмии в работе кишечника позволил перейти от старого заблуждения о том, что «запор – это пустяковый симптом», к новому пониманию кишечной брадиаритмии как доказанного фактора риска колоректального рака [17, 18]. Этот аспект позволяет предполагать, что раннее выявление кишечной брадиаритмии (на I и II стадиях тяжести) может способствовать донозологической диагностике состояний, которые без этой диагностики постепенно могут заканчиваться колоректальной констипацией, провоцирующей развитие колоректального рака.

Сравнительные исследования качества жизни у лиц с различной частотой работы кишечника показали, что кишечная аритмия – это не безобидный симптом, характерный и для здорового человека, а реальный фактор существенного снижения качества жизни.

Представленные данные показали, что устранение хронической кишечной аритмии достигается при оптимизации фазовой структуры околосуточного ритма кишечника.

Если прежде ни одна из самых ранних стадий тяжести кишечной аритмии не выявлялась вообще, то хронофизиологический подход позволяет проводить целенаправленный скрининг по выявлению функциональных (доморфологических) изменений эвакуаторной функции кишечника, что имеет существенное преимущество по сравнению с выявлением ранних (но уже морфологически значимых) симптомов колоректального рака [9].

Хрономедицинский подход к оценке кишечной аритмии позволяет считать запор не обычным «сопутствующим симптомом» множества внутренних болезней, а наоборот, фактором инициации внутренних болезней, ибо эта брадиаритмия кишечника возникает уже на 1-м году жизни, еще до возникновения других заболеваний внутренних систем.

Доказанное существование оптимальной и «пессимальной» фаз в структуре околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника открывает перспективы профилактики множества болезней, фактором риска которых является кишечная аритмия. Такая профилактика ранее не проводилась из-за отсутствия представлений о нефизиологичности кишечной аритмии, а теперь хронофизиологическая профи-

запор?

форлакс!
МАКРОГОЛ 4000



Форлакс® – научит кишечник работать правильно

на правах рекламы



109147, Россия, Москва, Таганская, 19,
Тел.: +7 14951 258-5400
Факс: +7 14951 258-5401
www.ipsen.ru
www.stulnorme.ru

Рег. уд. № ЛС-002549



Рег. уд.-П № 014670/01

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ.