

ХРОНОМЕДИЦИНСКИЙ ПОДХОД К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

© Константин Александрович Шемеровский

Институт Экспериментальной Медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — д. м. н., Заведующий Отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова. **Email:** constshem@yandex. ru

РЕЗЮМЕ: Целью работы было изучение роли двух поведенческих актов (сознательный выбор своевременного момента максимального по объему приема пищи и сознательное отношение к своевременности опорожнения кишечника) в генезе одного из главных факторов риска метаболического синдрома — ожирения. Методом хроноэнтерографии и с помощью опросников по изучению основных аспектов качества жизни (самочувствие, физическая активность, настроение) обследованы 40 пациентов кардиологического профиля возрасте от 24 до 76 лет (25 женщин и 15 мужчин), у которых выявляли риск ожирения. Обследован 61 работающий врач в возрасте от 25 до 69 лет по специальным анкетам с учетом качества питания, физической активности, режима сна-бодрствования и качества жизни. Установлено, что нарушение циркадианного ритма дефекации в виде брадиэнтерии может быть диагностировано практически у каждого второго обследованного, считающего себя здоровым и почти у каждого второго пациента с метаболическим синдромом — с ожирением и сердечно-сосудистой патологией. Ключевым патогенетическим механизмом возникновения брадиэнтерии является отсутствие утренней акрофазы дефекации. Установлен существенно более высокий риск ожирения у лиц с брадиэнтерией по сравнению с лицами с эуэнтерией. У лиц с ожирением выявлен сдвиг акрофазы приема пищи максимального объема именно в вечерний период суток. Таким образом, риск ожирения у лиц с метаболическим синдромом зависит от нарушения циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде отсутствия утренней акрофазы ритма дефекации, а также от нарушения циркадианного биоритма питания в виде преимущественного приема максимального объема пищи не в дневные и утренние часы, а в вечернее время суток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадианный ритм; кишечник; питание; опорожнение; ожирение.

CHRONOMEDICAL APPROUCH TO METABOLIC SYNDROME

© Konstantin A. Shemerovskii

Institute of Experimental Medicine. 197376, Sankt-Peterburg, ul. Akademika Pavlova, 12D

Контактная информация: Konstantin A. Shemerovskii — PhD, MD, Head of the Department of physiology of visceral systems. K. M. Bykov. **Email:** constshem@yandex. ru

SUMMARY: The goal of the study was to assess the role of two behavioral acts (conscious choice of timely moment of maximum volume of food intake and conscious attitude to the timeliness of bowel) in the genesis of one of the major risk factors of metabolic syndrome — obesity. Method of chronoenterographia and using questionnaires to study the main aspects of quality of life (health, physical activity, mood) examined 40 patients with cardiac profile age from 24 to 76 years (25 women and 15 men) who have identified the risk of obesity. Surveyed 61 doctors aged 25 to 69 years by special questionnaires with regard to quality of diet, physical activity, sleep-wakefulness and quality of life. It is established that the violation of the circadian rhythm of defecation in the form of braenteria can be diagnosed in almost every second surveyed who consider themselves healthy and almost every second patient with metabolic syndrome with obesity and cardiovascular disease. The key pathogenetic mechanism of braenteria is the lack of morning acrophase defecation. Installed significantly higher risk of obesity in individuals with braenteria compared to those with euenteria. In individuals with obesity revealed a shift of acrophase of the meal maximum

it was in the evening period of the day. Thus, the risk of obesity in individuals with metabolic syndrome depends on disturbance of circadian rhythm evacuation of bowel function and the absence of morning rhythm acrophase of defecation, as well as violations of circadian biorhythm nutrition in the form of receiving the maximum amount of food in the evening hours.

KEY WORDS: circadian rhythm; intestines; nutrition; evacuation; obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что основные компоненты метаболического синдрома — ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия — существенно зависят от функционирования органов пищеварения [1–5]. Главными элементами патогенеза метаболического синдрома признаны нарушение пищевого поведения, дисбаланс энтеральных гормонов, дисфункция печени и поджелудочной железы, дисбактериоз толстой кишки [5–7]. По данным Л.Б. Лазебника [5], у пациентов с метаболическим синдромом выявлялась сопутствующая патология: повреждения пищевода — у 72% обследованных, патология желудка и двенадцатиперстной кишки — у 66%, гепатобилиарная патология — у 64%, заболевания поджелудочной железы — у 18%, патология толстой кишки — у 74% обследованных. Толстокишечная патология у больных с метаболическим синдромом проявлялась метеоризмом, абдоминальной схваткообразной болью и упорными запорами, требующими постоянного приема слабительных (74% больных).

Целью данной работы было изучение роли двух поведенческих актов (сознательный выбор своевременного момента максимального по объему приема пищи и сознательное отношение к своевременности опорожнения кишечника) в генезе одного из главных факторов метаболического синдрома — ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом хроноэнтерографии [8–13] и с помощью опросников по изучению основных аспектов качества жизни (самочувствие, физическая активность, настроение) обследованы 40 пациентов кардиологического отделения городского стационара в возрасте от 24 до 76 лет (25 женщин и 15 мужчин), у которых антропометрически вычисляли индекс массы тела. Кроме того, обследован 61 работающий врач в возрасте от 25 до 69 лет (58 женщин и 3 мужчин) по специальным анкетам с учетом качества питания, физической активности, режима сна-бодрствования и качества жизни. Регулярной эвакуаторной функцией кишечника — эуэнтерией — считали такое его функционирование, при котором стул был ежедневным (одно-, двух — или трех — кратным) и частота этой функции составляла не менее 7 раз в неделю [7, 8]. Активность кишечника, при которой частота его эвакуаторной функции была менее 7 раз в неделю, была замедленной от 1 до 6 раз в неделю, считали брадиэнтерией [8–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде брадиэнтерии было диагностировано у 19 из 40 больных (48%). У кардиологических пациентов с регулярным функционированием кишечника (с эуэнтерией) утренняя акрофаза циркадианного эвакуаторного ритма наблюдалась в 88% случаев. Среди больных кардиологического профиля, страдающих брадиэнтерией, утренняя акрофаза кишечного ритма имела место в 31% случаев. Следовательно, утренняя акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность регулярности этой функции в 2,8 раза.

Удовлетворенность самочувствием на 80–100% (верхний квинтиль) была отмечена у 67% лиц с регулярным ритмом кишечника, но лишь у 25% лиц с брадиэнтерией. Регулярность эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность хорошего самочувствия в 2,8 раза.

Среди лиц с эуэнтерией (с регулярным кишечным ритмом) выявлено 12% больных ожирением (индекс массы тела более 30), а среди лиц с брадиэнтерией — 33% больных. Регулярность эвакуаторной функции кишечника понижает риск ожирения у пациентов кардиологического профиля в 2,8 раза.

Самочувствие, физическая активность и настроение у пациентов с регулярным ритмом кишечника (68, 58 и 70% от оптимального) были в среднем на 9% выше, чем у больных с брадиэнтерией: 64, 44 и 61% соответственно.

Неуравновешенность эмоций у лиц с регулярным кишечным ритмом наблюдалась в 2,2 раза реже (17%), чем у кардиологических больных с брадиэнтерией (37%). Следовательно, у пациентов с сердечнососудистой патологией неуравновешенность эмоций, ассоциированная с брадиэнтерией, выявляется почти в 2 раза чаще, чем у пациентов с эуэнтерией.

У кардиологических пациентов с регулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника (при эуэнтерии) вероятность хорошего самочувствия, пониженный риск ожирения и уравновешенность эмоций существенно (более чем в 2 раза) выше, чем у больных с брадиэнтерией. У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы утренняя акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность регулярности этого ритма в 2,8 раза.

Регулярность циркадианного ритма кишечника способствует уменьшению риска метаболического синдрома у пациентов с сердечнососудистой патологией.

Из 61 работающего человека, считающего себя практически здоровым, нарушение регулярности циркадианного рит-

ма эвакуаторной функции кишечника выявлено у 34 (55%). Среди них с бродизентерией I степени (стул 5–6 раз в неделю) было 53%, с бродизентерией II степени (стул 3–4 раза в неделю) — 32% и с бродизентерией III степени (стул 1–2 раза в неделю) — 15% обследованных.

У работающих лиц с регулярным кишечным ритмом его акрофаза была утренней в 77%, а среди лиц с бродизентерией — в 32% случаев. Следовательно, у считающих себя здоровыми лиц утренняя акрофаза циркадианного кишечного ритма повышает вероятность его регулярности более, чем в два раза (в 2,4 раза).

Следует обратить внимание на тот факт, что при случайной выборке лиц, считающих себя здоровыми, в группу лиц с регулярным ритмом кишечника попали преимущественно обследованные в возрасте 25–58 лет (средний возраст около 43 лет), а в группу лиц с бродизентерией — в возрасте 26–69 лет (средний возраст 49 лет). В группе из 27 человек с регулярным кишечным ритмом было 25 женщин и 2 мужчин, а из 34 человек с бродизентерией — 33 женщины и 1 мужчина.

Средняя масса тела у работающих лиц с регулярным ритмом кишечника составляла 62 кг, а у обследованных с бродизентерией — 68 кг. Средний индекс массы тела для лиц с регулярным кишечным ритмом составлял 22,4 кг/м² и не выходил за границы нормы, а для субъектов с бродизентерией — 25,1 кг/м², что свидетельствует о тенденции к избытку массы тела у лиц, считающих себя здоровыми, но с констатированной бродизентерией.

Среди лиц с бродизентерией, считающих себя здоровыми, избыток массы тела (ИМТ от 25 до 27,5 кг/м²) диагностирован у 20% (7 из 34), а ожирение (ИМТ от 27,5 до 40 кг/м²) — у 24% (8 из 34) обследованных (табл. 1). Среди лиц, считающих себя здоровыми, с регулярным кишечным ритмом (с эуэтерией) избыток массы тела обнаружен у 2 из 27 (7%), ожирение имело место у 2 из 27 (7%) обследованных. Следовательно, риск ожирения у лиц с бродизентерией был почти в три раза (в 3,4 раза) выше, чем у лиц с регулярной эвакуаторной функцией кишечника.

По данным В.И. Мазурова [7], ожирение в возрасте около 50 лет встречается почти в 3 раза чаще, чем в возрасте около 20 лет. Следовательно, повышение риска ожирения под влиянием бродизентерии соизмеримо с повышением этого риска для более старшего возраста.

Следует отметить, что в группе лиц с регулярным циркадианном ритмом эвакуаторной функции кишечника доминировала именно утренняя фаза этого ритма, которая встречалась практически в 3,5 раза чаще, чем вечерняя (21 случай против 6). Однако в группе обследованных с нарушенным (нерегулярным) ритмом этой функции, наоборот, доминировала вечерняя фаза функционирования кишечника, которая встречалась почти в 2 раза чаще, чем утренняя (см. табл. 1).

Исследование качества жизни у лиц, считающих себя здоровыми (табл. 2), позволило выявить существенные различия этого показателя в зависимости от регулярности эвакуаторного ритма кишечника. Так, среди лиц с регулярным циркадианном кишечным ритмом верхний квинтиль уровня качества

Таблица 1

Зависимость риска ожирения от частоты стула у лиц, считающих себя здоровыми

Показатель	Частота (и регулярность) стула, раз в неделю	
	7 (регулярный ритм)	1–6 (нерегулярный ритм)
Возраст (средний)	25–58 (43 года)	29–69 (49 лет)
Число лиц (Ж: М)	27 (25:2)	34 (33:1)
Рост (средний)	166 см	164 см
Масса тела (средняя)	62 кг	68 кг
ИМТ (средний, кг/м ²)	22,4 кг/м ²	25,1 кг/м ²
Избыток массы тела (ИМТ>25 кг/м ²)	7% лиц (2 из 27)	20% лиц (7 из 34)
Ожирение (ИМТ>27,5 кг/м ²)	7% лиц (2 из 27)	24% лиц (8 из 34)
Число лиц с утренним стулом	21	11
Число лиц с вечерним стулом	6	23

жизни (от 80 до 100% от максимума) был обнаружен у 15% лиц. Однако среди лиц с бродизентерией высокий уровень качества жизни был лишь у 3% обследованных. Следовательно, у лиц с регулярным ритмом кишечника вероятность высокого уровня показателей качества жизни повышена в 5 раз по сравнению с теми, у кого обнаруживается бродизентерия. И наоборот, среди лиц с бродизентерией неудовлетворительный уровень показателя качества жизни обнаруживался в 3 раза чаще (9%), чем среди лиц с регулярным ритмом кишечника (3%).

Таблица 2

Показатели качества жизни у лиц с регулярным и нерегулярным ритмом стула

Показатель	Частота (и регулярность) стула в неделю	
	7 (регулярный ритм)	1–6 (нерегулярный ритм)
Качество питания (среднее), %	72	68
Качество движения (среднее), %	61	59
Качество сна (среднее), %	69	61
Отличное качество жизни, % лиц	15	3
Низкое качество жизни, % лиц	3	9



Таким образом, брадиэнтерия повышает риск ожирения, а следовательно, и метаболического синдрома, более чем в 3 раза и снижает качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у лиц, считающих себя здоровыми.

В связи с тем, что брадиэнтерия является функциональным фактором риска метаболического синдрома, одной из целей лечения больных с этим синдромом должно стать устранение брадиэнтерии. Причем ключевым моментом восстановления циркадианной регулярности ритма кишечника является смещение акрофазы этого ритма в оптимальное для этой функции утреннее время.

У лиц с регулярным (циркадианным) ритмом эвакуаторной функции кишечника максимальный уровень возраст-зависимого риска ожирения приходился на возраст 50–59 лет. Однако для лиц с нерегулярным стулом (5–6 раз в неделю) максимальный уровень риска ожирения приходился почти на 10 лет раньше — на период 40–49 лет. Кроме того, величина риска ожирения у лиц 40–49 лет с нерегулярным стулом была (около 35%) почти в 2 раза выше, чем у лиц того же возраста с регулярным ритмом стула (около 15%).

Следовательно, даже самая малая степень нерегулярности ритма стула (5–6 раз в неделю) ассоциирована с существенным повышением риска ожирения (почти в 2 раза), причем в более молодом возрасте по сравнению с возрастным риском ожирения у лиц с регулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника.

Сравнительный анализ акрофазы циркадианного ритма питания у лиц с нормальной массой тела (ИМТ до 25 кг/м²) и у тучных лиц (ИМТ 26–36 кг/м²) выявил следующую зависимость.

Оказалось, что вероятность приема пищи максимального объема у лиц с нормальной массой тела была практически одинаковой (около 50%) в дневное (дневная фаза питания от 12:00 до 18:00) и вечернее время (вечерняя фаза питания от 18:00 до 24:00 часов). Однако у лиц с избытком массы тела, и с ожирением максимальный по объему прием пищи доминировал именно в вечернее время (от 18:00 до 24:00), причем у тучных женщин вечерняя акрофаза питания встречалась почти в 4 раза чаще, чем дневная.

Следовательно, можно заключить, что смещение акрофазы циркадианного ритма приема пищи вправо (в вечернее время — после 18:00) ассоциировано с повышением риска ожирения. И наоборот, дневная акрофаза циркадианного ритма питания (а точнее, вероятность дневной акрофазы питания на уровне около 50%) характерна для лиц с нормальной массой тела.

Таким образом, результаты исследования циркадианного ритма питания и циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника у лиц с нормальной и с избыточной массой тела свидетельствуют о том, что поддержание нормальной массы тела (ИМТ до 25 кг/м²) ассоциировано с такими поведенческими привычками, как своевременное (физиологически оптимальное — утреннее) опорожнение кишечника и физиологически адекватное питание преимущественно в дневные

часы. Несоблюдение этих привычек (отсутствие утренней фазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника или преимущественно вечерняя фаза приема пищи наибольшего объема) существенно повышает риск ожирения — одного из ключевых факторов развития метаболического синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности феномена циркадианной брадиэнтерии. Нарушение регулярности циркадианного ритма дефекации в виде хронического запора может быть выявлено при недельном мониторинге ритма стула как у лиц, считающих себя здоровыми, так и у пациентов с метаболическим синдромом, страдающих прежде всего от ожирения. Применение метода хроноэнтерографии позволило диагностировать расстройство ритма дефекации почти у каждого второго пациента с сердечно-сосудистой патологией. Очевидно, что помимо специфического лечения больных с метаболическим синдромом, должны быть разработаны специальные рекомендации для устранения функциональной нерегулярности ритма дефекации. Результаты работы свидетельствуют о том, что восстановление регулярного циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника может способствовать понижению риска ожирения почти в 2–3 раза.

С позиций хронобиологии и хрономедицины функциональные расстройства регулярности циркадианного энтерального ритма в виде брадиэнтерии могут быть ассоциированы с накоплением «нежелательных продуктов собственной жизнедеятельности» (по Лазебнику Л.Б. с соавторами, 2014) [6]. Такими «нежелательными продуктами» при метаболическом синдроме, по-видимому, можно считать кристаллы холестерина, регулярное ежедневное выделение которого в норме (по данным академика Климова А.Н.) составляет около 1000 мг в сутки (около 500 мг в сутки с желчными кислотами и около 500 мг в сутки со стеринами фекалий) [3].

Клинические рекомендации по ведению больных [4] предполагают, что для восстановления регулярного ритма дефекации у лиц с метаболическим синдромом, ассоциированным с хроническим запором, необходимо соблюдение не только адекватного диетического питания (увеличение потребления растительных волокон и жидкости) и увеличения физической активности, но прежде всего необходимо восстановление или «выработка регулярности акта дефекации по утрам после завтрака».

Российская гастроэнтерологическая ассоциация, исходя из принципов доказательной медицины и рациональной фармакотерапии, рекомендует придерживаться Резолюции Экспертного совета [2], посвященной проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В заключении этой резолюции указано, что диагноз функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (функциональная диспепсия, синдром раздраженной кишки и функциональный запор) может быть поставлен толь-



ко после исключения органических заболеваний пищеварительной системы со схожими симптомами. Эта резолюция рекомендует при функциональных расстройствах моторной функции кишечника «предпочтительно назначать препараты, нормализующие моторику и висцеральную чувствительность как верхних, так и нижних отделов ЖКТ (например, агониста μ -, κ -, δ -опиоидных рецепторов — тримебутина)».

Кроме того, в заключении резолюции экспертного совета указано, что развитие функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта тесно связано с нарушением моторики кишечника. Важное значение в ее регуляции имеет микробиота толстой кишки, способствующая увеличению объема содержимого кишечника и выработке различных метаболитов, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот. В связи с этим в схему лечения функциональных расстройств кишечника должны быть включены препараты с комплексным механизмом действия, оказывающие нормализующее влияние как на моторику кишечника, так и на состав и функции его микробиоты (например, лактитол) [2].

Следует отметить, что нарушение циркадианного биоритма эвакуаторной функции кишечника в виде брадиэнтерии является не только фактором риска ожирения у лиц с метаболическим синдромом, но, по-видимому, является существенным фактором риска смертельно опасных осложнений сердечно-сосудистой патологии. По сообщениям японских исследователей пациентов с сердечно-сосудистой патологией, риск смертности от сосудистых осложнений в виде инфаркта миокарда или инсульта головного мозга существенно и дозозависимо зависит от частоты дефекации больных в возрасте от 40 до 79 лет [17]. Лонгитудинальное исследование риска кардиоваскулярной смертности, проводившееся японскими врачами на протяжении 13 лет над 45112 лицами, показало, что риск смертности у лиц с замедленной дефекацией (стул через день) был на 21% выше, чем у лиц с регулярным ритмом дефекации. При частоте стула 1–2 раза в неделю риск кардиоваскулярной смертности повышался в еще большей степени и был на 39% выше, чем у лиц ежедневной дефекацией. Следовательно, обследование пациентов, страдающих метаболическим синдромом, должно обязательно проводиться с помощью недельного мониторинга частоты ритма дефекации, применяя метод хроноэнтерографии [13–16] для выявления стадии тяжести брадиэнтерии. Такое биоритмологическое обследование, направленное на выявление расстройств циркадианного ритма дефекации, может способствовать не только более адекватному прогнозу у пациентов с метаболическим синдромом, но и способствовать устранению существенного фактора риска кардиоваскулярной смертности у больных с метаболическим синдромом.

Хрономедицинский подход к кишечной брадиаритмии, базирующийся на фундаментальном феномене циркадианного биоритма пищеварительных функций организма, позволяет отказаться от не совсем физиологичной рекомендации прошлого: «Обучать больного жить с неежедневным стулом». Хрономедицинский подход к проблеме нарушения регулярности

циркадианного ритма стула дает основания предложить физиологически обоснованную рекомендацию: «Помочь больному жить с ежедневным регулярным стулом».

ВЫВОДЫ

1. Брадиэнтерия (замедление энтерального циркадианного ритма до 1–6 раз в неделю) выявляется практически у каждого второго пациента с сердечно-сосудистой патологией, у которых ожирение, как фактор метаболического синдрома, встречается чаще, чем у лиц с эуэнтерией (с регулярным циркадианным ритмом кишечника).
2. Утренняя акрофаза циркадианного биоритма кишечника повышает вероятность его регулярности более чем в 2 раза (в 2,4 раза).
3. Эуэнтерия (регулярный энтеральный ритм с частотой не ниже 7 раз в неделю) способствует понижению риска ожирения почти в 3 раза по сравнению с теми, у кого наблюдается нарушение регулярности циркадианного биоритма кишечника.
4. Соблюдение циркадианного ритма питания с приемом максимальной по объему порции пищи преимущественно в утренние и дневные часы может способствовать понижению риска ожирения у пациентов, принимающих наибольший объем пищи преимущественно в вечерние часы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с позиций хронобиологии и хрономедицины риск ожирения у лиц с метаболическим синдромом зависит от нарушения циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде отсутствия утренней акрофазы ритма дефекации, а также от нарушения циркадианного биоритма питания в виде преимущественного приема максимального объема пищи не в дневные и утренние часы, а в вечернее время суток. По-видимому, восстановление утренней акрофазы циркадианного ритма дефекации может способствовать физиологически адекватной регулярности этого ритма, что ассоциировано с понижением риска ожирения, а также с существенным снижением риска кардиоваскулярной смертности при метаболическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Г.Б. Сеидова, Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) СПб.: Издательский дом СПбМАПО: 2005;
2. Ивашкин В.Т., Алексеенко С.А., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Резолюция Экспертного совета, посвященная проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016; 26 (4): 129–130.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер Пресс; 1995.

