

УДК 616.34-009.11-02:616.43

Запор при эндокринных заболеваниях

Ю.О. Шульпекова, А.Г. Комова

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Constipation at endocrine diseases

Yu.O. Shulpekova, A.G. Komova

State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Осветить основные причины развития запора при различных эндокринных заболеваниях, представить общую тактику борьбы с запорами при эндокринной патологии.

Основные положения. Расстройство функции опорожнения кишечника на фоне эндокринных заболеваний относится к вторичным, симптоматическим нарушениям. Запор – характерный компонент таких эндокринных синдромов, как *сахарный диабет* (СД), гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гипопитуитаризм, феохромоцитома, гиперальдостеронизм, болезнь Аддисона. СД занимает среди них ведущее место. Расстройство регуляции моторики желудочно-кишечного тракта при этом синдроме связывают с развитием диабетической автономной нейропатии, диссинхронизацией перистальтики и тонуса сфинктеров, резким уменьшением содержания клеток Кахаля, изменением секреции гастроинтестинальных гормонов.

Запор – типичное проявление гипотиреоза. Тяжелый гипотиреоз может приводить к динамической кишечной непроходимости и развитию мегаколон. При гипертиреозе запор – одно из разнообразных желудочно-кишечных проявлений, возможно, связанных с изменением экспрессии генов, регулирующих моторику, а также со снижением возбудимости автономной нервной системы и дегидратацией. Снижение числа энтерохромаффинных клеток и изменение строения нервных ганглиев в кишечной

The aim of review. To demonstrate main causes of constipation at various endocrine diseases, to present general approach to constipation treatment at endocrine diseases.

Key points. Defecation disorders on a background of endocrine diseases are regarded as secondary, symptomatic disorders. Constipation is a characteristic component of such endocrine syndromes, as *diabetes mellitus* (DM), hypothyroidism, hyperparathyroidism, hypopituitarism, pheochromocytoma, hyperaldosteronism, Addison's disease. DM occupies a leading place among them. Gastro-intestinal motility disorder at this syndrome is related to development of diabetic autonomous neuropathy, asynchrony of peristalsis and pressure of sphincters, acute decrease of cells of Cajal density, change of gastrointestinal hormones secretion.

Constipation is typical symptom of hypothyroidism. Severe hypothyroidism can result in dynamic ileus and megacolon. Constipation is one of broad spectrum of gastro-intestinal hyperthyroidism manifestations, probably, related to change in expression of the genes regulating motility, decrease of autonomous nervous system excitability and dehydration. Decrease of enterochromaffin cells number and change of intestinal nervous ganglia structure is typical for hereditary endocrine syndromes (APECED, MEN-2). Disorders of defecation are observed at adrenal insufficiency (alternates with diarrhea), hyperaldosteronism, hypopituitarism, changes of sexual hormones secretion, hyperinsulinemia.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer of chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: juliash@mail333.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

Комова Анна Геннадьевна — врач клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова

стенке присуще наследственным эндокринным синдромам (APCED, МЭН-2). Нарушение опорожнения кишечника наблюдается также при надпочечниковой недостаточности (перемежается с диареей), гиперальдостеронизме, гипопитуитаризме, изменениях секреции половых гормонов, гиперинсулинемии. Слабительные средства назначают при неэффективности немедикаментозных мер лечения, среди них объемные и осмотические слабительные, стимулирующие слабительные.

Заключение. Нарушение опорожнения кишечника – характерный симптом самых распространенных эндокринных расстройств; при некоторых из них запор перемежается с диареей. Многие эндокринные заболевания длительное время протекают малосимптомно. Врач должен уделять особое внимание такому признаку, как возникновение запора и стараться обнаружить другие сопутствующие проявления, указывающие на системный характер патологии. Необходимо придерживаться принципа поэтапного лечения запора.

Ключевые слова: вторичный запор, сахарный диабет, гипотиреоз, слабительные средства, бисакодил.

Laxatives, including volume and osmotic laxatives, stimulating drugs, are prescribed in absence of response to nonpharmaceutical procedures.

Conclusion. Disorders of defecation is a characteristic symptom of the most common endocrine diseases; at some from them constipation alternates with diarrhea. Many endocrine diseases are oligosymptomatic for a long time. Doctor should pay special attention to constipation development and try to find other concomitant signs indicating systemic nature of disease. stepwise treatment of constipation is necessary.

Key words: secondary constipation, diabetes mellitus, hypothyroidism, laxatives, bisacodylum.

Запор – широко распространенная медико-социальная проблема во многих странах мира, особенно в экономически развитых государствах. В России, если судить на основании показателей обращаемости населения к врачу, запор отмечается у 6,5 на 1 тыс. взрослых, но, по данным А.И. Парфенова (многоцентровое исследование «Мягкое устранение запора», 2010 г.), жалобы на затрудненное опорожнение кишечника предъявляют до 36% взрослого населения. Достоверно чаще ($p < 0,001$) подобные симптомы встречаются у женщин, чем у мужчин (29,8 и 14,3% соответственно), при *индексе массы тела* (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ (29,0% против 14,8% среди лиц с нормальным ИМТ), в пожилом возрасте и при низком социальном статусе.

Нарушение опорожнения кишечника на фоне эндокринных заболеваний в общей классификации запоров относится к вторичным, симптоматическим расстройствам. Запор рассматривается как характерный компонент таких синдромов расстройств внутренней секреции, как *сахарный диабет* (СД), гипотиреоз, гиперпаратиреоз (гиперкальциемия), гипопитуитаризм, феохромоцитома, гиперальдостеронизм, болезнь Аддисона.

Сахарный диабет занимает первое место по частоте различных симптомов со стороны *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ): диспептические явления и проявления расстройств функций кишечника регистрируются примерно у 76% пациентов с данной патологией, в частности, нарушение опорожнения кишечника отмечается у 60% [4].

Желудочно-кишечный тракт при СД поражается на всем протяжении, однако клинические проявления могут носить «мозаичный» характер. Типичные нарушения включают вкусовую гиперсаливацию, дискинезию пищевода, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, кандидозный эзофагит, гастропарез, функциональную гипацидность, гипокинезию желчного пузыря, энтеропатию и синдром кишечной псевдообструкции, хроническую абдоминальную боль. Изменения со стороны толстой кишки в наиболее типичных случаях выражаются в развитии запора, вплоть до картины «инертной толстой кишки». На этом фоне характерно присоединение аноректальных расстройств – императивных позывов, недержания кала. Запор и изжога – два симптома, достоверно чаще встречающихся при СД по сравнению с популяцией пациентов без диабета [35].

Нарушение регуляции моторики ЖКТ при СД связывают с развитием диабетической нейропатии, дисфункцией автономной нервной системы, диссинхронизацией перистальтики и тонуса сфинктеров. Диабетическая нейропатия развивается у 90–100% пациентов и ее признаки могут обнаруживаться еще до установления диагноза СД [1, 5]. Непосредственными причинами поражения нервных волокон служат изменения обмена, обусловленные гипергликемией, – активация альдозоредуктазы с накоплением фруктозы и сорбитола, дефицит миоинозитола, активация протеинкиназы С [6]. Гликозилирование белков эндотелия и шванновских клеток ведет к нарушениям микроциркуляции, аксонального транспорта,

снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы. Важная роль в повреждении периферических нервов принадлежит окислительному стрессу [3]. Тяжесть автономной диабетической нейропатии коррелирует с выраженностью соматической нейропатии и других поздних осложнений СД. Ранними признаками поражения вегетативных нервов служат изменения показателей вагусных проб, появление ортостатической реакции [26].

Установлено, что при диабетической нейропатии нарушается холинергическая регуляция функций кишечника. У некоторых больных наблюдаются морфологические изменения блуждающего нерва. При развитии «инертной толстой кишки» отмечается резкое уменьшение плотности интерстициальных клеток Кахала, регулирующих проведение двигательных импульсов к гладкомышечным клеткам. По сравнению со здоровыми лицами плотность распределения клеток Кахала уменьшается в 2,5 раза [30].

W.M. Battle и соавт. в работе по изучению миоэлектрической и моторной активности толстой кишки показали, что у пациентов с СД и продолжительным запором утрачивается гастроколитический рефлекс (усиление перистальтической активности сигмовидной ободочной кишки в ответ на прием пищи), который играет важную роль в регулярном опорожнении кишечника [11].

Одна из причин замедления кишечного транзита — изменение секреции гастроинтестинальных гормонов эндокринными клетками ЖКТ (рис. 1). Шведские ученые провели исследование, в котором изучали биоптаты тонкой и толстой кишки у больных СД 1-го типа, страдавших запорами: оценивалось содержание энтероэндокринных клеток иммуногистохимическим методом и с помощью компьютерного фотоанализа. У пациентов с запорами по сравнению с контрольной группой оказалось достоверно сниженным количество энтероглюкагон- и серотонин-иммунореактивных клеток по ходу всего ЖКТ [20].

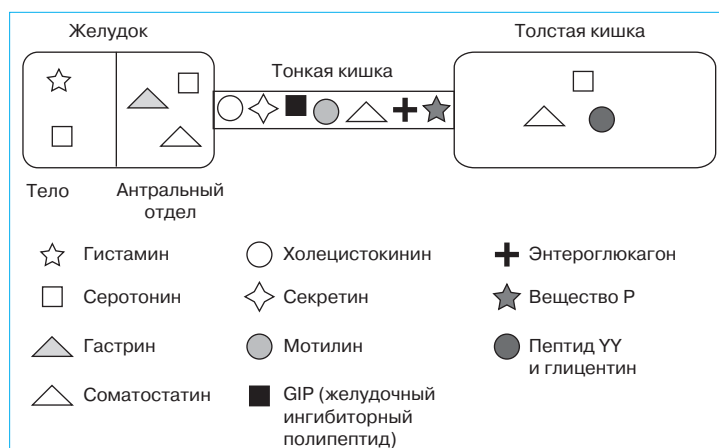


Рис. 1. Гормоны, секретируемые эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта

Существует некоторое различие гастроэнтерологических проявлений СД 1-го и 2-го типов. СД 1-го типа чаще сопровождается гастро- и дуоденостазом. Особенностью проявлений запора у таких больных служит чередование с длительными эпизодами водянистой диареи, особенно в ночное время, продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней. Патогенез диареи связывают со снижением α_2 -адренергической иннервации, возможной ассоциацией с целиакией, панкреатической недостаточностью поджелудочной железы, избыточным бактериальным ростом [15].

Гипотиреоз — клинический синдром, развитие которого вызвано продолжительным дефицитом гормонов щитовидной железы или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Это один из самых распространенных синдромов эндокринной патологии. По данным эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10–12%.

Жалобы на редкий стул наиболее типичны при гипотиреозе: у 15% пациентов частота дефекаций не превышает 3 раз в неделю. Патогенез запора, как и системных проявлений, обусловлен расстройствами метаболизма. Происходит накопление гликозаминогликанов (преимущественно гиалуроновой кислоты), возможен отек в мышечном слое кишечника. Снижается активность трансмембранного транспортера $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, что замедляет моторную активность кишечника. Тяжелый гипотиреоз может приводить к динамической кишечной непроходимости (илеусу, толстокишечной псевдообструкции) и развитию мегаколон. Эпизоды диареи, наблюдающиеся на фоне выраженного угнетения моторики, в основном носят характер вторичных и связаны с избыточным бактериальным ростом в кишечнике [16].

Гиперпаратиреоидизм/гиперкальциемия. В 90% случаев в качестве причин гиперкальциемии выступают первичный гиперпаратиреоз (при гиперплазии или опухоли паратиреоидных желез) и паранеопластическая реакция («паранеопластическая гиперкальциемия»). Некоторые типы злокачественных новообразований (в частности, плоскоклеточный рак) секретируют паратгормонподобные пептиды. Содержание кальция в крови может повышаться за счет выхода из депо (минералы костной ткани), повышения всасывания в кишечнике, снижения почечного клиренса. Явные клинические признаки гиперкальциемии проявляются при значениях угрожающего уровня — 12–14 мг/дл (3–3,5 ммоль/л). По общему мнению, даже умеренно выраженный гиперпаратиреоз редко протекает бессимптомно: при детальном сборе анамнеза удастся вычлени

или иные признаки на протяжении последнего времени.

Симптомы поражения ЖКТ при гиперкальциемии включают снижение аппетита, тошноту, рвоту, запор, боль в животе неясного характера; отмечается образование симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, развитие панкреатита (острый панкреатит может выступать как первое проявление гиперпаратиреоза). Механизмы развития симптомов при первичном гиперпаратиреозе до конца не ясны. Увеличивается абсорбция кальция в кишечнике, повышается секреция гастрина, соляной кислоты, панкреатических ферментов, замедляется перистальтика и время кишечного транзита, вплоть до полной атонии гладкомышечных клеток [7].

Возможно, что в условиях постоянной стимуляции рецепторов паратгормона происходит изменение экспрессии генов, регулирующих сократительную активность кишечника [19]. Полагают, что помимо замедленной перистальтики развитие запора связано со снижением возбудимости автономной нервной системы. Запор усугубляется наблюдающейся при гиперкальциемии дегидратацией (иногда с развитием острой кишечной непроходимости).

Следует помнить, что при первичном гиперпаратиреозе повышен риск злокачественных неоплазий, особенно рака толстой кишки [34].

Американские авторы в своем исследовании вскрыли интересную особенность: при первичном гиперпаратиреозе более высокие показатели гиперкальциемии ($\geq 11,2$ мг/дл) сопровождаются запором в меньшей части случаев, чем более низкие ($< 11,2$ мг/дл). Связь риска развития запора с содержанием самого паратгормона и витамина D не найдена [9].

Изменения содержания энтерохромаффинных клеток по ходу кишечника. В регуляции моторики толстой кишки важную роль играют энтерохромаффинные клетки. Эти клетки экспрессируют рецепторы желчных кислот TGR5, сопряженные с G-белками; при воздействии на указанные рецепторы наблюдается усиление перистальтики. Снижение плотности TGR5-рецепторов вызывает запор [8].

При аутоиммунной полигландулярной эндокринной недостаточности, сочетающейся с рецидивирующим кожно-слизистым кандидозом и эктодермальной дистрофией (*Autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy* — APECED), наблюдаются различные нарушения со стороны ЖКТ, включая запор. У таких больных выявляются существенное снижение содержания и даже полное исчезновение энтерохромаффинных клеток, сочетающиеся с мальабсорбцией или запором. При других аутоиммунных заболеваниях кишечника (воспалительные заболевания, глютенная энтеропатия), не сопровождающихся поражением желез внутренней

секреции, подобных изменений не найдено. Таким образом, снижение содержания энтерохромаффинных клеток — специфическая черта APECED, их определение иммуногистохимическим методом, наряду с клиническим и генетическим обследованием, имеет важное диагностическое значение [33].

Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (МЭН-2) с доминантным типом наследования мутации протоонкогена RET представлена тремя формами, для которых типично формирование нейроэндокринных опухолей — МЭН-2А, МЭН-2В, семейный медуллярный рак щитовидной железы. При МЭН-2А наблюдается развитие феохромоцитом и/или гиперплазии парашитовидных желез, при МЭН-2В — формирование также нейромы и ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта. Для МЭН-2В характерны хронический запор и парадоксальная диарея; при рентгенологическом исследовании обнаруживаются нарушения моторики пищевода и желудка, сегментарное расширение тонкой кишки, сглаживание гаустр, возможно развитие мегаколон. В таких случаях может возникать подозрение на болезнь Гиршпрунга. Исследование биопсийного материала из кишечника позволяет оценить состояние нервных волокон и провести дифференциальную диагностику с болезнью Гиршпрунга. При МЭН-2В на всем протяжении кишечника определяется ганглионейроматоз — повышение плотности ганглионарных нейронов, интерстициальных клеток и нервных волокон во всех слоях стенки, особенно в мышечном слое, тогда как для болезни Гиршпрунга характерен агангиоз [17]. По всей вероятности, запор при МЭН-2В связан скорее с повышенной спастической активностью толстой кишки, чем со снижением пропульсии. У детей описаны случаи развития кишечной непроходимости вследствие обструкции кишечника ганглионейромой [2].

Нарушения функции яичников связаны с расстройствами со стороны ЖКТ. Заболевания, характеризующиеся висцеральной гиперчувствительностью и расстройствами моторики (синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дискинезия желчных путей) значительно чаще встречаются у женщин. Симптомы тошноты, рвоты, боли в животе, вздутие, чувство быстрого насыщения, запор часто связаны с беременностью, лютеиновой фазой менструального цикла, перименопаузой [32].

У пациентов с функциональным аноректальным расстройством по типу «обструкции при дефекации» отмечается снижение плотности β -рецепторов к эстрогенам на клетках энтерального нервного сплетения [10].

Прогестерон оказывает угнетающее действие на моторику кишечника. У женщин, страдающих запорами с замедленным транзитом, наблюдается

повышение плотности прогестероновых рецепторов (P4R) на мышечных клетках кишки и связанные с этим изменения активности ферментов, контролирующих локальный обмен серотонина [24]. Кроме того, прогестерон потенцирует угнетающее действие вазоинтестинального полипептида на кишечную моторику и повышает содержание простагландина E2, который способствует расслаблению гладкой мускулатуры [13, 38].

Гипопитуитаризм, этиологически связанный с различными причинами, характеризуется различными темпами развития и тяжестью клинических проявлений. У таких пациентов существенно нарушаются адаптивные вегетативные реакции на стресс, температурные воздействия [2]. Возможно развитие гипотиреоза центрального происхождения, при котором может выявляться повышение ТТГ (при низкой биологической активности), при этом стойко снижается активность тироксина, отмечаются прибавка массы тела, запор [25].

Метаболический синдром. В эксперименте на животных показано, что экзогенное ожирение ассоциировано с запором с замедленным транзитом, однако механизмы этого остаются неясными. Возможным объяснением может служить уменьшение биодоступности серотонина в толстой кишке, что косвенно подтверждается снижением плотности энтерохромаффинных клеток, содержания серотонина и одновременным угнетением моторики [12].

Такие редкие заболевания, как **феохромомиома** — опухоль мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромаффинных клеток и секретирующая биогенные амины и пептиды, в том числе адреналин, норадреналин, дофамин, и **болезнь Аддисона** — хроническая надпочечниковая недостаточность, также могут быть причинами развития запора. Катехоламины, через стимуляцию альфа-адренорецепторов, снижают активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта, угнетают перистальтику и вызывают развитие запора у 10–19% пациентов. Причиной снижения перистальтической активности может служить гипонатриемия, связанная с недостаточной секрецией кортизола и минералокортикоидов. Для аддисонизма характерно чередование запора и диареи [31].

Гиперальдостеронизм провоцирует развитие запора вследствие повышения абсорбции натрия и воды эпителием кишечника, что сопровождается уплотнением каловых масс. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) развивается при опухоли коркового слоя надпочечников. Для него характерны артериальная гипертензия в сочетании с гипокалиемией и мышечной слабостью («периодическим параличом»), а также с полиурией, снижение содержания ренина в крови по механизму отрицательной обратной связи. Вторичный гиперальдостеронизм наблюдается при хронической сердечной недостаточности, хронической печеночной недостаточности, болезнях почек [23].

При запорах, связанных с эндокринными расстройствами, на начальном этапе, несомненно, основное внимание уделяют воздействию на основное заболевание, а также рекомендуют немедикаментозные методы (коррекция образа жизни и питания, физическая активность).

Увеличивать содержание в пище растительной клетчатки следует постепенно, исходя из переносимости, чтобы избежать усугубления запора и развития каловых завалов. Особенно полезны фрукты и ягоды, так как помимо клетчатки они содержат различные молекулы — стимуляторы кишечных хеморецепторов. Повышенное содержание пищевых волокон способствует нарастанию популяции молочнокислых микроорганизмов и продукции карбоновых кислот, обладающих послабляющим действием. Оптимальное содержание пищевых волокон в суточном рационе — 20–30 г. Полезно употребление функциональных кисломолочных продуктов питания, содержащих *Lactobacteria*, *Bifidumbacterium infantis*, *longum*, *animalis* DN–173 010 [14].

Минимально необходимая ежедневная физическая активность подразумевает аэробные нагрузки, эквивалентные 20–30-минутной ходьбе.

Необходимо ежедневное употребление 1,5–2 л жидкости, ограничение приема алкоголя и кофеин-содержащих напитков, которые провоцируют дегидратацию.

В ситуациях, когда предполагается повышенная спастическая активность толстой кишки, при нормальной пропульсивной перистальтике (в подобных случаях характерно наличие комковатого, «овечьего», кала), целесообразно применение спазмолитиков, при гипокинезии толстой кишки (редком стуле) — прокинетики (агониста пресинаптических серотониновых рецепторов 4-го типа — пруклоприда). В лечении гастроэнтерологической формы диабетической нейропатии активно используют введение альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В, ингибиторы альдозоредуктазы, L-карнитин.

Слабительные средства назначают при неэффективности немедикаментозных мер лечения. Среди них — объемные слабительные (препараты растительных волокон), осмотические слабительные (магния гидроксид, лактулоза, лактитол, полиэтиленгликоль и др.), стимулирующие слабительные (бисакодил, препараты сенны); в качестве вспомогательных средств можно рассматривать препараты желчных кислот, минеральные воды с магнием, глицериновые свечи.

Общие схемы лечения пациентов при запорах с замедленным и нормальным транзитом представлены на рис. 2 и 3 [18, 22].

Существенный дискомфорт могут представлять эпизоды длительной задержки стула — более 4 дней, когда прием привычных средств для коррекции запора оказывается неэффективным.

В таких случаях целесообразно рекомендовать эпизодический или курсовой прием стимулирующих слабительных — бисакодила или сенны. Стимулирующие слабительные вызывают раздражение хеморецепторов кишечника и, как следствие, повышают секрецию воды и электролитов, усиливают перистальтическую активность.

Бисакодил (дульколак) применяется в клинической практике более 50 лет. Современные лекарственные формы — таблетки, покрытые рН-чувствительной оболочкой, и свечи для ректального применения. Оболочка таблеток на основе полимеров Eudragit обеспечивает высвобождение действующего вещества в начальных отделах толстой кишки (при pH около 7,5), что позволяет избежать действия препарата на тонкую кишку и вмешательства в процессы пищеварения. Бисакодил в таблетках или в виде ректальных свечей можно назначать эпизодически или курсами продолжительностью до 28 дней. Результаты крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности бисакодила при курсовом назначении проводились с привлечением именно указанных лекарственных форм — таблеток с рН-чувствительной оболочкой и ректальных суппозиториях [21, 27–29, 37, 39].

При приеме внутрь бисакодил подвергается превращению под действием ферментов, выделяемых клетками слизистой оболочки кишечника, конечным продуктом является активный метаболит бифенол (рис. 4). Бифенол воздействует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника, увеличивает также синтез в просвет кишечника воды и электролитов, что приводит к размягчению каловых масс.

Действие препарата в таблетках проявляется спустя 6–12 ч. Их следует назначать на ночь, с тем чтобы оно совпало с естественными пропульсивными сокращениями толстой кишки в утренние часы. Свойства дульколакса в свечах проявляются спустя 30 мин.

Бисакодил (дульколак) одобрен FDA как безрецептурный препарат высокой степени безопасности (I категория). Отмечено отсутствие у него генотоксического действия [36].



Рис. 2. Алгоритм лечения запора с замедленным транзитом

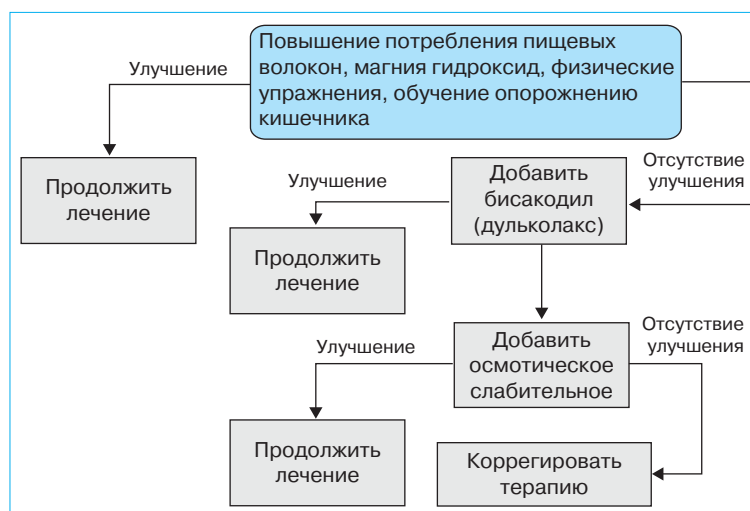


Рис. 3. Алгоритм лечения запора с нормальным транзитом

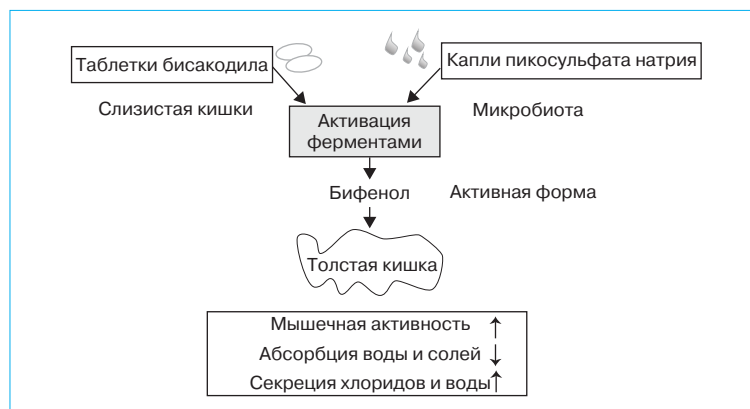


Рис. 4. Превращения бисакодила в активную форму — бифенол

Список литературы

1. Авдеев В.Г. Диабетическая энтеропатия // Фарматека. — 2010. — № 3. — С. 46–49.
1. Avdeyev V.G. Diabetic enteropathy // Farmateka. — 2010. — N 3. — P. 46–49.
2. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. — М.: Практика, 2002.
2. Tinsli R. Harrison's Internal diseases. — М.: Praktika, 2002.
3. <http://www.mayoclinic.org/gastroparesis/treatment.html>
4. Румянцев В.Г. Запоры: тактика ведения пациента в поликлинике // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 1.
4. Rumyantsev V.G. Constipation: management approach for outpatients // Consilium Medicum. — 2002. — Vol. 4, N 1.
5. Торшхоева Х.М., Ибрагимова Л.М., Зотова С.А., Микаберидзе Т.Н. К вопросам диагностики и лечения диабетической автономной нейропатии // <http://intensive.ru>
5. Torshkhoyeva Kh.M., Ibragimova L.M., Zotova S.A., Mikaberidze T.N. To the issue of diagnostics and treatment of diabetic autonomous neuropathy // <http://intensive.ru>
6. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии // Врач. — 2011. — № 4. — С. 96–101.
6. Filippov Yu. Gastroenterological disorders at diabetic neuropathy // Vrach. — 2011. — N 4. — P. 96–101.
7. Abboud B., Daher R., Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, N 36. — P. 4063–4066.
8. Alemi F., Poole D.P., Chiu J. et al. The receptor Tgr5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice // Gastroenterology. — 2012. pii: S0016-5085(12)01456-4.
9. Bargren A.E., Repplinger D., Chen H., Sippel R.S. Can biochemical abnormalities predict symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism? // J. Am. Coll. Surg. — 2011. — Vol. 213, N 3. — P. 410–414.
10. Bassotti G., Villanacci V., Bellomi A. et al. An assessment of enteric nervous system and estroprogestinic receptors in obstructed defecation associated with rectal intussusception // Neurogastroenterol. Motil. — 2012. — Vol. 24, N 3. — P. 155–161.
11. Battle W.M., Snape W.J.Jr., Alavi A. et al. Colonic dysfunction in diabetes mellitus // Gastroenterology. — 1980. — Vol. 79, N6. — P. 1217–1221.
12. Bertrand R.L., Senadheera S., Tanoto A. et al. Serotonin availability in rat colon is reduced during a Western diet model of obesity // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. — 2012. — Vol. 303, N 3. — P. 424–434.
13. Cheng L., Biancani P., Behar J. Progesterone receptor A mediates VIP inhibition of contraction. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. — 2010. — Vol. 298, N 3. — P. 433–439.
14. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation // World. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, N 1. — P. 69–75.
15. Codario R.A. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management. — Humana Press Inc., 2005.
16. Daher R., Yazbeck T., Jaoude J.B., Abboud B. Consequences of dysthyroidism is month digestive tract and viscera // World. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, N 23. — P. 2834–2838.
17. De Krijger R.R., Brooks A., van der Harst E. et al. Constipation as the presenting symptom in de novo multiple endocrine neoplasia type 2B // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102. — P. 405–407.
18. Di Palma J.A., Halpert A. Guideline — 2008. Managing: Chronic constipation. Version 1.0. International Guidelines Center. www.guidelines@GuidelinesCenter.com.
19. Ellis C., Nicoloff D.M. Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease // Arch. Surg. — 1968. — Vol. 96. — P. 114–118.
20. El-Salhy M., Sitohy B. Abnormal gastrointestinal endocrine cells in patients with diabetes type 1: relationship to gastric emptying and myoelectrical activity // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36, N 11. — P. 1162–1169.
21. Hamid S.A., di Lorenzo C., Reddy S.N. et al. Bisacodyl and high-amplitude-propagating colonic contractions in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 398–402.
22. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72, N 11. — P. 2277–2284.
23. Hyperaldosteronism. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hyperaldosteronism>.
24. Guarino M., Cheng L., Cicala M. et al. Progesterone receptors and serotonin levels in colon epithelial cells from females with slow transit constipation // Neurogastroenterol. Motil. — 2011 — Vol. 23, N 6. — P. 575.
25. Fernandes J.K., Klein M.J., Ater J.L. et al. Triiodothyronine supplementation for hypothalamic obesity // Metabolism. — 2002. — Vol. 51, N 11. — P. 1381–1383.
26. Foster T. Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy // Diabetes Educ. — 2007. — Vol. 33. — P. 111–117.
27. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 10. — P. 1479–1488.
28. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 691–699.
29. Manabe N., Cremonini F., Camilleri M. et al. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30, N 9. — P. 930–936.
30. Nakahara M., Isozaki K., Hirota S. et al. Deficiency of KIT-positive cells in the colon of patients with diabetes mellitus // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17, N6. — P. 666–670.
31. Nicolaides N.C., Charmandari E., Chrousos G.P. Adrenalin sufficiency // www.endotext.org/adrenal/adrenal13/adrenal13.htm
32. Palomba S., di Cello A., Riccio E. et al. Ovarian function and gastrointestinal motor activity // Minerva Endocrinol. — 2011. — Vol. 36, N 4. — P. 295–310.
33. Posovszky C., Lahr G., van Schuurbein J. et al. Loss of enteroendocrine cells in autoimmune-polyendocrine-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) syndrome with gastrointestinal dysfunction. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, N 2. — P. 292–300.
34. Sharma S., Longo W.E., Baniadam B., Vernava A.M. Colorectal manifestations of endocrine disease // Dis. Colon Rectum. — 1995. — Vol. 38. — P. 318–323.
35. Spångéus A., El-Salhy M., Suhr O. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34, N 12. — P. 1196–1202.
36. Stoll R.E., Blanchard K.T., Stoltz J.H. et al. Phenolphthalein and bisacodyl: assessment of genotoxic and carcinogenic responses in heterozygous p53 (+/-) mice and syrian hamster embryo (SHE) assay // Toxicol. Sci. — 2006. — Vol. 90, N 2. — P. 440–450.
37. Wiriayakosol S., Kongdan Y., Euanorasetr C. et al. Randomized controlled trial of bisacodyl suppository versus placebo for postoperative ileus after elective colectomy for colon cancer // Asian J. Surg. — 2007. — Vol. 30, N 3. — P. 167–172.
38. Xiao Z.L., Biancani P., Behar J. Effects of progesterone on motility and prostaglandin levels in the distal guinea pig colon // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. — 2009. — Vol. 297, N 5. — P. 886–893.
39. Zingg U., Miskovic D., Pasternak I. et al. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial // Int. J. Colorectal Dis. — 2008. — Vol. 23, N 12. — P. 1175–1183.