



Практическая гастроэнтерология

Маев И.В., Кучерявый Ю.А.,
Черёмушкин С.В., Андреев Д.Н.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Пособие для врачей

Москва
2020

Маев И.В., Кучерявый Ю.А.,
Черёмушкин С.В., Андреев Д.Н.

**ХРОНИЧЕСКИЙ
ЗАПОР
С ПОЗИЦИЙ
СОВРЕМЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Пособие для врачей

Москва
2020

УДК 616.3-008.14-02-03-07(07)
ББК 54.13,2-2-4я7
Х94

Хронический запор с позиций современной медицины: пособие для врачей / Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С. В., Андреев Д.Н. – М.: Прима Принт, 2020. – 40 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6044391-0-4.

I. Маев, И. В.
II. Кучерявый, Ю. А.
III. Черёмушкин, С. В.
IV. Андреев, Д. Н.

В настоящем пособии освещены современные данные о хроническом запоре, включая вопросы его дефиниции, эпидемиологии, патофизиологии, особенностей клинической картины, естественного течения и критериев диагностики. Особое внимание уделено ведению пациентов с рассматриваемым функциональным заболеванием кишечника с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (2019 г.).

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Черёмушкин Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.3-008.14-02-03-07(07)
ББК 54.13,2-2-4я7

ISBN 978-5-6044391-0-4

© Коллектив авторов, 2020 г.

Оглавление

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	6
Дефиниция	7
Эпидемиология.....	8
Распространенность.....	8
Возраст.....	9
Гендерная специфичность.....	10
Социально-экономический статус.....	10
Классификация	11
Диагностика	13
Лечение.....	17
Модификация образа жизни и диеты.....	19
Псиллиум	19
Осмотические слабительные	22
Стимулирующие слабительные	24
Энтерокинетики	24
Масляная кислота и инулин	25
Последствия нерациональной терапии.....	28
Группы риска нерационального использования слабительных	28
Клинические проявления и диагностика	30
Корригирование	34
Литература	35

Предисловие

На сегодняшний день можно без преувеличения сказать, что хронический запор (ХЗ) является важнейшей глобальной медико-социальной проблемой. Согласно последним эпидемиологическим данным, эта патология поражает до четверти всей популяции экономически развитых стран в мире. При этом стоит отметить, что если раньше считалось, что ХЗ страдают преимущественно пожилые люди, то в настоящее время количество молодых пациентов, в том числе детей, значительно возросло и имеет дальнейшую тенденцию к росту. В западных популяциях среди причин, приводящих пациентов к врачу общей практики, гастроэнтерологу и проктологу, ХЗ занимает лидирующие позиции. Немаловажно, что данное заболевание является значимым фактором снижения качества жизни пациентов, четко коррелируя с тяжестью клинической симптоматики. Кроме того, актуальность ХЗ обусловлена экономической составляющей, включающей прямые издержки медицинского характера (обследование и лечение), а также непрямые, связанные с самолечением и абсентеизмом. В силу вышеизложенного чрезвычайно актуальной представляется своевременная диагностика причин ХЗ, а также его рациональное и эффективное лечение.

В настоящем пособии мы постарались систематизировать современные данные о ХЗ, включая вопросы его дефиниции, эпидемиологии, патофизиологии, особенностей клинической картины, естественного течения и критериев диагностики. Особое внимание уделено ведению пациентов с рассматриваемым функциональным заболеванием кишечника с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (2019 г.).

Мы надеемся, что предлагаемое нами издание будет полезно не только научным работникам, которые занимаются проблемой рассматриваемой патологии, но и практическим специалистам, включая врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов.

*Искренне ваши,
авторы*

Список сокращений

- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МКБ – Международная классификация болезней
ОШ – отношение шансов
ПЭГ – полиэтиленгликоль
РПП – расстройства пищевого поведения
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с запором
СРС – стандартизованная разность средних
ХЗ – хронический запор

Дефиниция

Согласно современным представлениям, под термином «запор» подразумевают симптомокомплекс, заключающийся в уменьшении частоты актов дефекации (менее 3 раз в неделю), изменении консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал), необходимости в избыточном натуживании, а также в наличии чувства неполного опорожнения прямой кишки.

Принято выделять острый запор, длительность которого не превышает 7 суток, и хронический запор (ХЗ), при котором продолжительность симптоматики превышает 3-месячный срок. Именно последний тип представляет важнейшую глобальную медико-социальную проблему и обладает чрезвычайной значимостью для современной гастроэнтерологии. Во многом это обусловлено широкой распространенностью ХЗ в популяции, а также существенным негативным влиянием на качество жизни больных.

В системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ диагноз «Запор» кодируется следующим образом:

- K59.0 – Запор.

Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 года странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который должен вступить в действие 1 января 2022 года, предлагает более гибкий подход к кодированию данного заболевания, учитывая его генез:

- ME05.0 – Запор (как симптом заболеваний органов ЖКТ, исключая функциональный запор);
- DD91.1 – Функциональный запор (как функциональное заболевание кишечника, исключая синдром раздраженного кишечника с запором);
- DV32.1 – Запор с замедленным транзитом (как запор на фоне моторных нарушений толстой кишки);
- DD91.00 – Синдром раздраженного кишечника с запором.

Распространенность

Анализ современных эпидемиологических данных свидетельствуют, что распространенность ХЗ в различных регионах мира варьирует от 3 до 31%. При этом в экономически развитых странах ХЗ поражает до четверти всей популяции. Крупнейший метаанализ Soares N.C., Ford A.C. (2011 г.), обобщивший результаты 45 кросс-секционных социологических исследований, выполненных на различных континентах, продемонстрировал, что глобальная распространенность хронического идиопатического запора составляет 14% (рис. 1).

Рисунок 1

Распространенность ХЗ в мире (Soares NC, Ford AC, 2011)



На сегодняшний день тенденция к росту распространенности ХЗ отмечается не только в европейских странах, но и азиатском регионе, где в силу культурных особенностей питания запор еще до недавних времен был относительно редким явлением. В двух связанных между собой азиатских исследованиях, проводившихся в Южной Корее, Китае и Индонезии, распространенность запора составила 15-23% среди женщин и приблизительно 11% среди мужчин.

В России официальных эпидемиологических данных федерального уровня по распространенности ХЗ до сих пор нет. Опираясь на некоторые региональные данные, можно сделать заключение, что эта цифра находится примерно на уровне, характерном для стран Западной Европы и Северной Америки. Так, распространенность ХЗ у взрослого населения города Москвы составляет в среднем 16,5%.

Возраст

С возрастом частота ХЗ увеличивается, чему способствует малоподвижный образ жизни, изменение характера питания, сопутствующая патология, а также массовый прием различных лекарственных средств. Помимо этого, в генезе ХЗ у пожилых пациентов немаловажную роль может играть инволюционная дегенерация энтеральных нервов. В целом распространенность констипации возрастает до 50% среди лиц в возрасте старше 65 лет и увеличивается до 74% к концу жизни. Систематизация трех исследований со сходным дизайном наглядно демонстрирует этот тренд риска: ОШ 1,20 (95% ДИ 1,09-1,33) в возрасте 30-44 года, ОШ 1,31 (95% ДИ 1,09-1,58) в возрасте 45-59 лет и ОШ 1,41 (95% ДИ 1,17-1,70) для людей в возрасте ≥ 60 лет.

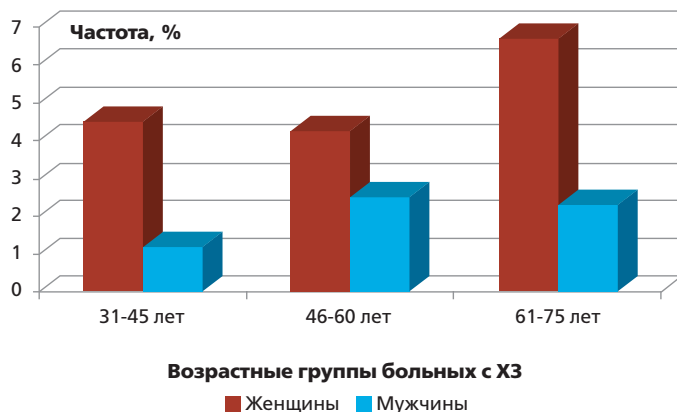
Вместе с тем стоит отметить, что если раньше считалось, что ХЗ страдают преимущественно пожилые люди, то в настоящее время количество молодых пациентов, в том числе детей, значительно возросло и имеет дальнейшую тенденцию к росту. Согласно недавнему систематическому обзору Boronati A.C. и соавт. (2017 г.), обобщившему результаты 14 исследований, средняя распространенность хронического функционального запора у детей и подростков составила 43,7%. В России этот показатель по всей видимости находится примерно на этом же уровне. Так, согласно результатам исследования Эрдес С.И., Мацукатова Б.О. (2010 г.) при проведении анкетирования 1216 детей или их родителей в Центральном, Северном и Южном федеральных округах РФ распространенность ХЗ в возрастном диапазоне от 1 месяца до 18 лет составила 59%.

Гендерная специфичность

В ряде работ было показано, что распространенность ХЗ среди женщин в среднем в 2-3 раза выше, чем у мужчин, фактически во всех возрастных диапазонах (рис. 2). К возможным причинам такой тенденции специалисты относят: более длительный транзит по толстой кишке, изменения тазового дна при родах, а также повышенный уровень прогестерона, замедляющий кишечный транзит. Помимо этого, важно отметить, что женщины значительно чаще мужчин обращаются за медицинской помощью по поводу запора. Вместе с тем данная гендерная специфичность не наблюдается у детей, тогда как ее пик приходится на женщин репродуктивного возраста. В крупнейшем метаанализе общая распространенность ХЗ у женщин оказалась почти в два раза выше, чем у мужчин (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,87-2,62).

Рисунок 2

Частота регистрации ХЗ в зависимости от возраста и пола пациентов (Walter S. et al., 2002)



Социально-экономический статус

В целом, отмечается, что ХЗ чаще выявляется в субпопуляциях с низким социально-экономическим статусом (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,11-1,57). Данный тренд особенно характерен при сравнении популя-

ций с низким и высоким социально-экономическим статусом, но существенно менее значим при сравнении среднего с высоким. Эти данные подтверждаются недавними исследованиями из стран Центральной и Южной Европы, а также Латинской Америки.

Классификация

В настоящее время в современной отечественной и зарубежной литературе принято подразделять ХЗ на первичный и вторичный.

К первичному ХЗ относятся запоры, обусловленные алиментарными (низкое потребление воды и клетчатки) и поведенческими факторами (низкая физическая активность), а также первичными нарушениями моторики толстой кишки и координации мышечного аппарата, обеспечивающие дефекацию. Первичный ХЗ по патофизиологической доминанте подразделяют на три основные группы:

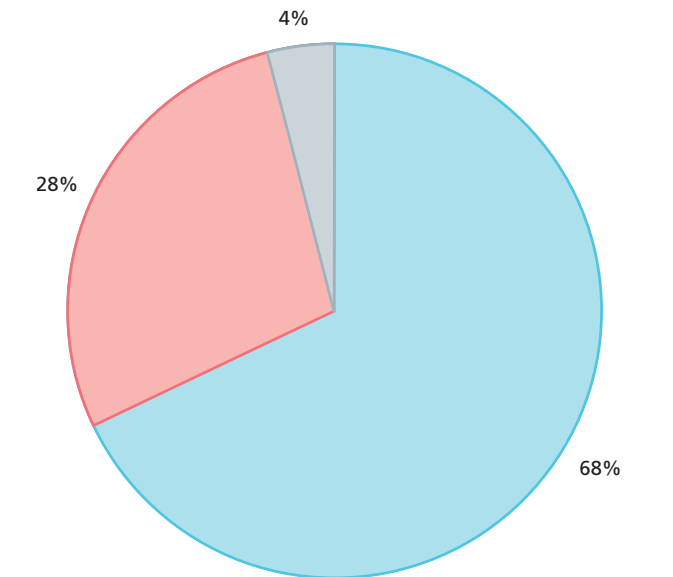
- хронический идиопатический запор: запор с нормальным транзитом (функциональный запор) и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3);
- нарушения ректальной эвакуации: диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле;
- запор с замедленным транзитом: мегаколон, связанный с болезнью Гиршпрунга, болезнью Шагаса, хронический идиопатический мегаколон и мегаколон, ассоциированный с синдромом множественной эндокринной неоплазией типа 2.

В клинической практике большинство случаев первичного ХЗ представлено хроническим идиопатическим запором, а именно – запором с нормальным транзитом (рис. 3). При этом типе ХЗ нейромышечная функция толстой кишки является интактной,

поэтому в литературе его нередко называют функциональным запором, что отражено в последних критериях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.). Хронический паттерн течения данного заболевания оказывает существенное негативное влияние на качество жизни больных, а также сопряжен с прямыми и косвенными экономическими затратами, что актуализирует эту проблему для современной клинической медицины.

Рисунок 3

Частота основных патофизиологических подтипов ХЗ (Nullens S. et al., 2012)



- Запор с нормальным транзитом (функциональный запор)
- Нарушения ректальной эвакуации (диссинергическая дефекация)
- Запор с замедленным транзитом

Вторичный ХЗ обусловлен приемом медикаментозных препаратов, обладающих потенциалом к индукции запора, или наличием у пациента ряда

органических, системных и психиатрических заболеваний, а также беременностью. Основные причины вторичного ХЗ:

- лекарственные препараты: опиоиды, блокаторы Ca^{2+} каналов, агонисты α_2 -адренергических рецепторов, трициклические антидепрессанты, антагонисты 5-НТ₃-рецепторов, дофаминергические препараты, антихолинергические препараты, нейролептики, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, антациды и химиотерапевтические средства;
- органические заболевания ЖКТ: колоректальный рак, полипы толстой кишки, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь;
- психические расстройства: депрессия и расстройства пищевого поведения (РПП);
- неврологические расстройства: болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт, повреждения и опухоли спинного мозга;
- эндокринные расстройства: сахарный диабет, гиперкальциемия, порфирия, гипотиреоз;
- генерализованные заболевания: прогрессирующая системная склеродермия, амилоидоз;
- заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка;
- беременность.

Диагностика

Современный диагностический алгоритм ХЗ складывается из нескольких этапов. Последние национальные и европейские рекомендации постулируют, что на первом этапе необходимо идентифицировать признаки заболевания согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), представленным в табл. 1.

Таблица 1
Диагностические критерии хронического идиопатического запора (Римские критерии IV, 2016 г.)

1 (должны включать как минимум два критерия из перечисленных)	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимость в сильных потугах при более чем 25% дефекаций; • Отделение кала большой плотности при более чем 25% дефекаций (1-й и 2-й тип по Бристольской школе стула); • Чувство незавершенной эвакуации при более чем 25% дефекаций; • Чувство аноректальной обструкции / препятствия более чем 25% дефекаций; • Физические усилия для облегчения дефекации (необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, мануальной поддержки тазового дна и др., при более чем 25% дефекаций); • Редкость эвакуации содержимого из кишечника (менее 3 дефекаций в неделю).
2	Без использования слабительных препаратов отделение кала жидкой консистенции происходит редко
3	Несоответствие критериям синдрома раздраженного кишечника

Наличие признаков не менее чем в течение 3 месяцев за последние полгода.

В рамках сбора анамнеза важно помнить, что ХЗ, помимо стойкого или интермиттирующего нарушения функции опорожнения кишечника, сопровождается целым рядом субъективных симптомов. Более того, нередко понимание сути этого термина «запор» пациентами и врачами различно. Так, в определении запора врачи часто используют критерий урежения частоты актов дефекации, в свою очередь пациенты обычно интерпретируют это патологическое состояние по наличию ряда симптомов: вздутие живота, натуживание при дефекации, твердый стул, ощущение неполного опорожнения кишечника.

При расспросе пациента для объективизации консистенции и формы кала практикующему врачу целесообразно пользоваться бристольской шкалой стула (рис. 4). При запоре процентное содержание воды в кале снижается и составляет менее 60%, что обуславливает изменение формы, характерное для 1-2-го типов, в то время как нормальному стулу соответствует 3-4-й.

Рисунок 4
Бристольская шкала формы стула



Следующим этапом является исключение СРК, ассоциированного с запором (СРК-З), а также выявление т.н. симптомов «красных флагов», указывающих на наличие органической патологии. Основным критерием дифференциальной диагностики ХЗ с СРК-З является обязательное наличие болевого абдоминального синдрома, достаточно специфичного для СРК. При ХЗ также могут отмечаться эпизоды абдоминальной боли, но для СРК это облигатный признак (табл. 2).

Однако не стоит забывать, что болевой абдоминальный синдром может наблюдаться и при органической патологии, способствующей развитию запора. Для ее выявления предложен скрининг на «красные флаги», такие как:

- гематохезис (наличие неизменной крови в стуле);
- анемия;
- лихорадка;
- анорексия;

Таблица 2

Диагностические критерии СРК-3 (Римские критерии IV, 2016 г.)

Критерий	Характеристика
Общий критерий СРК	Наличие у пациента рецидивирующих болей в животе, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев, ассоциированных двумя и более следующими критериями: <ul style="list-style-type: none"> • с дефекацией; • с изменением частоты стула; • с изменением формы стула.
Критерий подтипа СРК-3	Более четверти (25%) испражнений 1-го или 2-го типов (твердый или фрагментированный стул) по бристольской шкале формы стула и более четверти (25%) – 6-й или 7-й типы (жидкий или водянистый).

Наличие признаков не менее чем в течение 3 месяцев за последние полгода

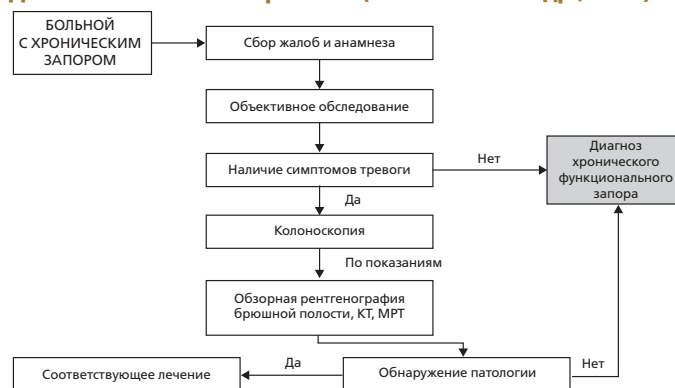
- потеря массы тела;
- появление симптомов в возрасте старше 50 лет;
- усиление запоров в возрасте старше 50 лет;
- патологические изменения объективного статуса, лабораторных показателей, инструментальных исследований;
- положительный тест на скрытую кровь;
- колоректальный рак и рак другой локализации у родственников;
- воспалительные заболевания кишечника у родственников;
- целиакия у родственников.

Наличие одного и более из вышеперечисленных симптомов «красных флагов» должно позиционировать врача на дальнейший диагностический поиск для идентификации генеза ХЗ (рис. 5). Так, для исключения вторичного ХЗ целесообразно проведение тщательного лабораторно-инструментального исследования: клинического и биохимического анализов крови, мочи, копрологического исследования или анализа кала на скрытую кровь, пальцевого исследования прямой кишки, ректороманоскопии, колоноскопии. В случае выявления вторичного генеза ХЗ помимо симптоматической терапии лечение должно быть направлено на разрешение основного заболевания, при этом нередко необходимы

консультации с узкоспециализированными специалистами для выбора адекватной тактики лечения. В случае отсутствия вторичных причин ХЗ необходимо начинать эмпирическую терапию.

Рисунок 5

Диагностический алгоритм ХЗ (Ивашкин В.Т. и др., 2014)



Согласно последним рекомендациям Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (2019 г.), применение высокоспециализированных методов инструментального исследования, таких как тест изгнания баллона, аноректальная манометрия, дефекография, целесообразно при рефрактерном течении ХЗ, когда модификация образа жизни и диеты, а также применение пищевых волокон и осмотических слабительных неэффективно.

Лечение

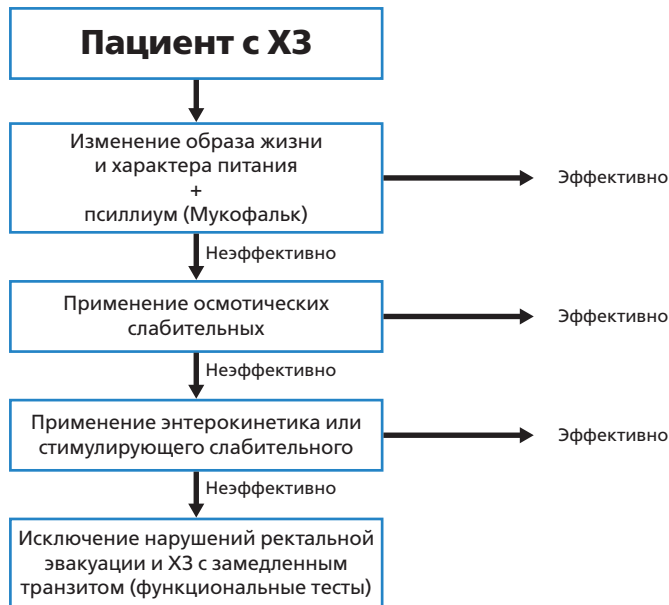
Лечение ХЗ по сей день можно назвать не самой простой задачей для клинициста по целому ряду причин. В целом лишь 34% больных обращаются за медицинской помощью. Как правило, пациенты обращаются к врачу с этой деликатной проблемой уже тогда, когда возможность доступных средств уже исчерпана: безрецептурные слабительные в произ-

вольном количестве и комбинациях, изменение рациона питания и злоупотребление очистительными процедурами. Длительный анамнез констипации и беспокоящей симптоматики, нарастающая тревога по поводу безуспешности проведенных мероприятий нередко являются главным мотивирующим фактором первичного обращения к врачу.

Вместе с тем, учитывая высокую распространенность ХЗ, вопросы рациональной терапии этого патологического состояния, безусловно, являются одними из самых актуальных тем в современной гастроэнтерологии. Ведь от своевременного и адекватного лечения пациента зависит качество жизни больного – важный интегральный и независимый показатель высокой эффективности терапии. Согласно современным рекомендациям, терапевтические подходы в лечении ХЗ должны характеризоваться стадийной последовательностью (рис. 6).

Рисунок 6

Терапевтический алгоритм при ХЗ



Модификация образа жизни и диеты

Общепризнанным является тот факт, что первоочередным подходом в рамках терапии ХЗ является модификация образа жизни и диеты пациента. В большинстве случаев пациентам рекомендуется повышение уровня регулярной физической активности, а также увеличение потребления жидкости до 2 литров в сутки, однако контролируемых исследований, демонстрирующих, что такие рекомендации действительно эффективны, у больных ХЗ не существует.

В российских и зарубежных клинических рекомендациях отражено, что всем пациентам с ХЗ необходима диета, обогащенная клетчаткой. Так, рекомендуется увеличение содержания в пищевом рационе пищевых волокон до 25-30 г в сутки. Эффективность такого подхода в популяциях пациентов с ХЗ и СРК-3 продемонстрирована в ряде систематических обзоров. Следует отметить, что пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием, что лимитирует их использование при ХЗ. В этом случае рациональным подходом является назначение препаратов на основе пищевых волокон – псиллиума (Мукофальк).

Псиллиум

Начало терапии ХЗ с увеличивающихся объем кишечного содержимого слабительных, таких как псиллиум, наиболее физиологично, поскольку такой подход не изменяет природного механизма транзита и эвакуации. При этом лечение требует приема достаточного количества жидкости для увеличения объема стула, стимуляции моторики и облегчения дефекации. Применение Мукофалька при запоре является не только медикаментозным лечением, но и компонентом диеты, так как зачастую больным трудно изменить пищевое поведение и включить в рацион достаточное количество пищевых волокон (30 г/сут). Вместе с тем псиллиум больные переносят значительно лучше, чем пшенич-

ные отруби. Мукофальк состоит из трех основных фракций, обеспечивающих мягкую нормализацию толстокишечной функции, облегчая прохождение каловых масс.

Фракция А, растворимая в щелочной среде, не ферментируется бактериями и выступает как наполнитель, увеличивающий объем кишечного содержимого. Слабительное действие при этом обусловлено ответным усилением перистальтики кишечника.

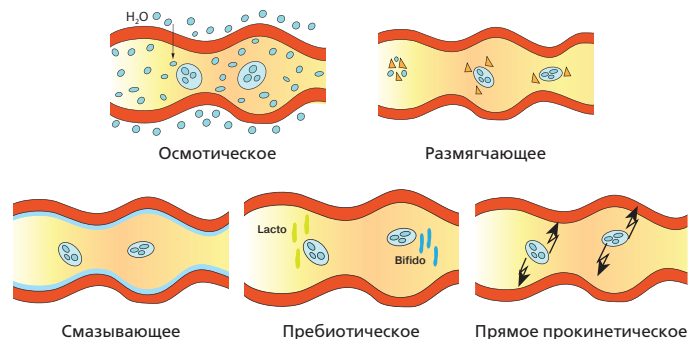
Гельформирующая фракция В удерживает значительное количество жидкости, образуя гель, который выступает в роли энтеросорбента, фиксируя молекулы сахаров и канцерогенов, оказывая гипогликемическое и антинеопластическое действие. Этот слизистый компонент функционирует так же, как смазка, облегчая прохождение каловых масс, а также выступает как активное лекарственное вещество, оказывая через изменение рН кишечного содержимого прямое и косвенное влияние на активность различных ферментов, участвующих в обмене липидов.

Фракция С оказывает пребиотическое действие препарата, т.к. легко ферментируется, усиливая рост бифидо- и лактобактерий. Кроме того, продуктами микробного разложения этой фракции являются короткоцепочечные жирные кислоты – один из ключевых метаболических ресурсов колоноцитов. С увеличением их концентрации под действием псиллиума связывают антинеопластическое и противовоспалительное действие диеты, содержащей семена подорожника.

Таким образом, в отличие от других пищевых волокон, прежде всего отрубей, Мукофальк, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия, оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника, что облегчает пропульсию кишечного содержимого, а также обладает пребиотическими свойствами (рис. 7).

Рисунок 7

Комплексный механизм действия псиллиума при ХЗ



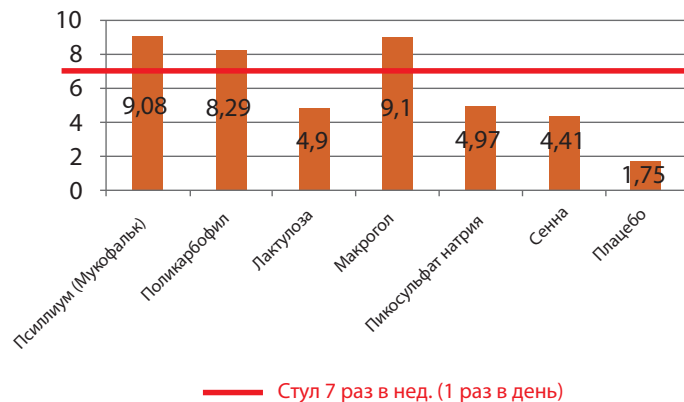
Мукофальк обладает существенной доказательной базой при применении у пациентов с ХЗ. Согласно последнему систематическому обзору McRorie J.W. Jr и соавт. (2019 г.), псиллиум оказался в 3,4 раза более эффективным, чем пшеничные отруби у пациентов с этим заболеванием. По данным раннего метаанализа Fleming V., Wade W.E. (2010 г.), включившего в себя 31 исследование по изучению эффективности различных слабительных средств у лиц пожилого возраста, при назначении псиллума ежедневного стула удалось добиться практически у всех больных, при этом по эффективности псиллиум не уступал макроголу, но значительно превосходил лактулозу (рис. 8).

Рабочая группа Американской администрации по надзору за продовольствием и лекарственными средствами (US FDA) в 2005 году проанализировала публикации, описывающие применение псиллиума при запорах с позиций доказательной медицины. Рекомендациям по применению псиллиума при запоре была присвоена высокая степень достоверности – Grade B, что указывает на достаточное количество опубликованных доказательств (прежде всего рандомизированных контролируемых исследований) целесообразности применения псиллиума.

По данным систематического обзора Dai L. и соавт. (2019 г.), анализировавшего клинические ре-

Рисунок 8

Эффективность различных слабительных средств у пожилых пациентов по данным метаанализа 31 исследования (Fleming V., Wade W.E. 2010)



комендации различных профессиональных ассоциаций мира по лечению ХЗ, назначение псиллиума является одной из самых частых рекомендуемых интервенций в рамках терапии этого заболевания.

Важно отметить, что помимо эффекта нормализации стула, Мукофальк обладает рядом благоприятных эффектов для пожилых пациентов:

- снижение уровня холестерина и ЛПНП;
- снижение уровня глюкозы и увеличение чувствительности к инсулину при сахарном диабете 2-го типа;
- профилактика осложнений дивертикулярной болезни, которая встречается у 80% больных старше 65 лет;
- профилактика колоректального рака.

При ХЗ целесообразно назначение 3-6 саше Мукофалька (10-20 г псиллиума) в день, разделенных на 2-3 приема.

Осмотические слабительные

В случае неэффективности модификации образа жизни и применения препаратов на основе пи-

щевых волокон у пациентов с ХЗ национальными и зарубежными клиническими рекомендациями предлагается использование осмотических слабительных. Данная группа препаратов представлена полиэтиленгликолем (ПЭГ), а также невсасывающимися дисахаридами – лактулозой и лактитолом. Препараты этой группы содержат невсасывающиеся ионы или молекулы, которые создают осмотический градиент в полости кишки и таким образом задерживают воду в кишечнике, способствуя размягчению каловых масс и улучшению их транзита.

Высокая эффективность ПЭГ при лечении ХЗ была продемонстрирована в двух крупномасштабных метаанализах, анализировавших различные возрастные популяции пациентов. Один из первых кохрейновских метаанализов (n=868) с большим разбросом пациентов по возрастной шкале подтвердил значительное превосходство ПЭГ над лактулозой в лечении запора по всем критериям сравнения. Данные последнего кохрейновского обзора, опубликованного в 2013 году (n=1643), также подтвердили большую эффективность ПЭГ при лечении хронического запора у детей в сравнении с другими группами слабительных.

Механизм действия невсасывающихся дисахаридов (лактюлоза и лактитол) основан на их ферментативном расщеплении под влиянием лактатпродуцирующих бактерий толстой кишки на органические кислоты, обладающие низкой молекулярной массой (молочную, уксусную, масляную и пропионовую). В результате возникает, с одной стороны, подкисление содержимого кишечника (снижение локального pH), а с другой – формируется осмотический градиент в толстой кишке. Снижение pH содержимого толстой кишки приводит к стимуляции кишечной моторики, а повышение осмотического давления – к задержке внутрипросветной воды, способствуя размягчению каловых масс и ускорению их транзита. В метаанализе Miller L.E. и соавт. (2014 г.), объединившим результаты 11 исследований (663 пациента), было показано, что терапия лактитолом способствует достоверному увеличению частоты дефекаций у лиц

с ХЗ (стандартизированная разница средних [СРС]: 1,56, 95% ДИ: 1,00-2,11; $p < 0,001$) и улучшению консистенции стула (СРС: 1,04, 95% ДИ: 0,49-1,59; $p < 0,001$). Подгрупповой анализ продемонстрировал, что лактитол несколько эффективнее лактулозы в увеличении частоты дефекаций у лиц с запором (СРС: 0,19, 95% ДИ: -0,01-0,39; $p = 0,06$), хотя динамика изменения консистенции стула при применении лактитола и лактулозы оказалась эквивалентной (СРС: 0,03, 95% ДИ: -0,22-0,28, $p = 0,81$).

Стимулирующие слабительные

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с ХЗ (2017 г.), в качестве препаратов второй линии целесообразно применение стимулирующих слабительных. Среди препаратов этой группы наиболее изучены производные дифенилметана – бисакодил и пикосульфат натрия. Эти лекарственные средства продемонстрировали значительное превосходство над плацебо в увеличении частоты стула, улучшении консистенции стула, снижении психологического и физического дискомфорта в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Однако их использование сопряжено со значительным риском развития побочных явлений. Так, примерно у 50% пациентов в течение 4 недель лечения бисакодилом развивается диарея, что в 18% случаев служит причиной самостоятельного прекращения терапии. Помимо этого, к группе стимулирующих слабительных относятся антрахиноны – препараты, в основе которых есть сенна (листья кассии). Использование этих препаратов крайне нежелательно, ввиду риска развития псевдомеланоза толстой кишки, повреждения подслизистых нервных сплетений, а также нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса.

Энтерокинетики

Назначение энтерокинетиков рекомендуется при недостаточной эффективности других слабительных

препаратов. В России среди слабительных средств с прокинетическим действием пока доступен лишь один препарат – прукалоприд. Он представляет собой селективный агонист серотониновых 5-НТ₄-рецепторов, активация которых стимулирует высокоамплитудные сокращения толстой кишки. Эффективность прукалоприда подтверждена в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, продемонстрировавших высокую частоту разрешения ХЗ, равную 73%. В большинстве работ отмечена высокая эффективность препарата у женщин с рефрактерным ХЗ, однако зачастую вначале приема (1-2 сутки лечения) реализуются побочные явления терапии – головная боль, тошнота, боль в животе и диарея.

Масляная кислота и инулин

В рамках терапии СРК-3 важное место должно отводиться регрессу дисбиоза и висцеральной гиперчувствительности, которые являются неотъемлемыми компонентами этого заболевания. Исследования, проведенные к настоящему времени, демонстрируют, что у лиц с СРК-3 качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника характеризуются увеличением метаногенных и сульфатредуцирующих бактерий, а также снижением бутират-продуцирующих микроорганизмов. Таким образом, для достижения вышеописанной цели у данной категории пациентов имеет смысл применение препаратов масляной кислоты и инулина (Закофальк).

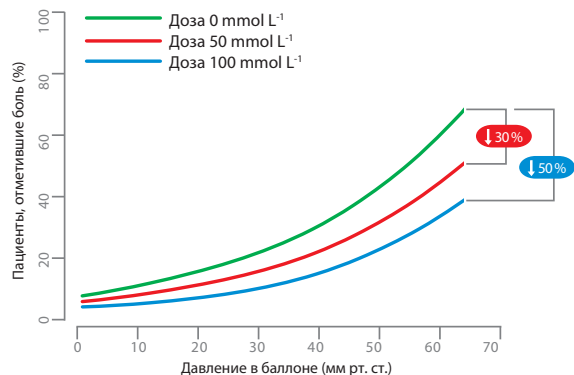
Масляная кислота (бутират) играет важнейшую роль в поддержании кишечного защитного барьера в здоровом функциональном состоянии, обладая плейотропным действием. Она играет роль основного источника энергии и метаболического регулятора колоноцитов, а также регулирует клеточную пролиферацию. Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Помимо этого, инулин обладает целым комплек-

сом полезных эффектов, характерных для группы пребиотиков, в том числе в отношении запора. Метаанализ Yurrita L.C. и соавт. (2014 г.), обобщивший результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировал существенную эффективность инулина в увеличении частоты стула (CPC: 0,69, 95% ДИ: 0,04-1,34), улучшении консистенции стула по бристольской шкале (CPC: 1,07, 95% ДИ: 0,70-1,45) и в изменении времени кишечного транзита (CPC: -0,57, 95% ДИ: -0,99- -0,15).

Для купирования висцеральной гиперчувствительности при СРК традиционно используются спазмолитические препараты. Стоит отметить, что несмотря на то, что данные препараты в большинстве случаев успешно купируют болевой синдром при СРК, исследования, посвященные их воздействию на патофизиологические основы висцеральной гиперчувствительности, ограничиваются экспериментальными работами на животных (альверин цитрат, отилония бромид, тримебутин) и единичными клиническими исследованиями с небольшой выборкой пациентов (отилония бромид). При этом отсутствуют данные о специально проведенных клинических ис-

Рисунок 9

Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности, подтвержденный с помощью балонно-дилатационного теста (Vanhoutvin S.A. et al., 2009)

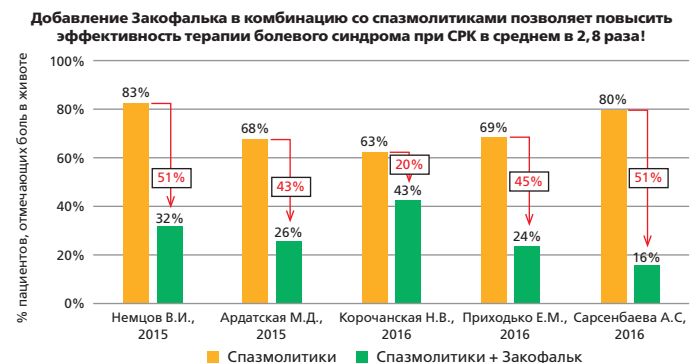


следованиях с применением методики балонно-дилатационного теста, являющегося «золотым стандартом» оценки висцеральной чувствительности. Именно данный метод позволяет зарегистрировать изменение болевого порога чувствительности.

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали эффективность масляной кислоты в снижении висцеральной гиперчувствительности и уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов с СРК. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Vanhoutvin S.A. и соавт. (2009 г.) был показан эффект, оказываемый на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев при ректальном введении им масляной кислоты. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (рис. 9). В настоящее время масляная кислота запатентована в странах Евросоюза как «медикаментозное средство для снижения висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК».

Рисунок 10

Эффективность комбинации спазмолитиков с Закофальком по сравнению с только стандартной спазмолитической терапией СРК (по результатам клинических исследований со сходным дизайном)



В недавно проведенных многочисленных исследованиях было показано, что комбинированная терапия с добавлением к спазмолитику Закофалька существенно повышает эффективность купирования болевого синдрома (рис. 10). В целом такая тактика позволяет более чем в два раза повысить частоту полного купирования абдоминальной висцеральной боли и интенсифицировать скорость ее разрешения.

Последствия нерациональной терапии

Слабительные препараты с успехом используются в медицинских целях более 2000 лет; сегодня они являются неотъемлемой частью арсенала лекарственных средств, используемых врачами разных специальностей. Тем не менее наличие большого выбора безрецептурных слабительных в аптеках, высокая активность в этом сегменте рынка фармацевтических компаний в средствах массовой информации, а также низкая медицинская грамотность населения являются основой для иррационального использования этой группы препаратов. В свою очередь неконтролируемый прием слабительных средств нередко сопряжен с развитием ряда urgentных клинических ситуаций, опосредованных передозировкой, а также формированием аддикции и хронического злоупотребления.

Группы риска нерационального использования слабительных

Наиболее часто злоупотребление слабительными препаратами наблюдается при применении средств, стимулирующих моторику, что определяется быстротой наступления эффекта, ведь для большинства пациентов именно «скорость» является определяющим компонентом в выборе лекарственного средства. При этом именно стимулирующие слабительные обладают наиболее токсическим потенциалом.

В целом в популяции можно выделить четыре категории лиц, злоупотребляющих слабительными средствами (рис. 11). Первую группу составляют пациенты с РПП (нервная булимия и нервная анорексия) – это наиболее большая группа лиц, злоупотребляющих слабительными препаратами. Часть данной категории больных изначально начинают принимать слабительные с целью разрешить возникший у них ХЗ, в частности пациенты с нервной анорексией, которые из-за низкого потребления пищи и обезвоживания, часто имеют проблемы с запорами. Однако большинство пациентов с РПП принимают слабительные средства, чтобы целенаправленно вызвать диарею, мотивируя это попыткой избавиться от «ненужных» калорий и тем самым снизить вес.

Вторую группу составляют лица среднего и пожилого возраста, которые целенаправленно продолжают длительный прием слабительных средств, после разрешения ХЗ. Как правило, это пациенты впервые «столкнувшиеся» с запором, у которых возникает страх перед повторным возникновением симптоматики, за счет чего они пытаются профилактировать запор продолжительным курсом терапии слабительными. При этом многие из этой группы пациентов не требуют терапии слабительными, а лишь корректировки образа жизни, питания, отмены приема препаратов, вызывающих запор.

В третью группу входят спортсмены, принимающие слабительные в рамках поддержания веса в регламентированных для их вида спорта пределах, в частности лица, занимающиеся боевыми видами спорта. И наконец, четвертую группу представляют лица, скрыто злоупотребляющие слабительными средствами, провоцируя так называемую «искусственно вызванную диарею». Как правило, эти лица специально имитируют заболевание.

Исследования по выявлению истинных масштабов злоупотребления слабительными препаратами крайне затруднительны вследствие полиморфности клинической картины и низкой осведомленности специалистов. В целом в общей популяции злоупотре-

Рисунок 11

Категории лиц, склонных к злоупотреблению слабительными препаратами



требление слабительными отмечается в 4,18% случаев, причем чаще (10-60%) – у людей с РПП. Практически 90% злоупотребляющих – женщины, среди мужчин подобные нарушения редки.

Клинические проявления и диагностика

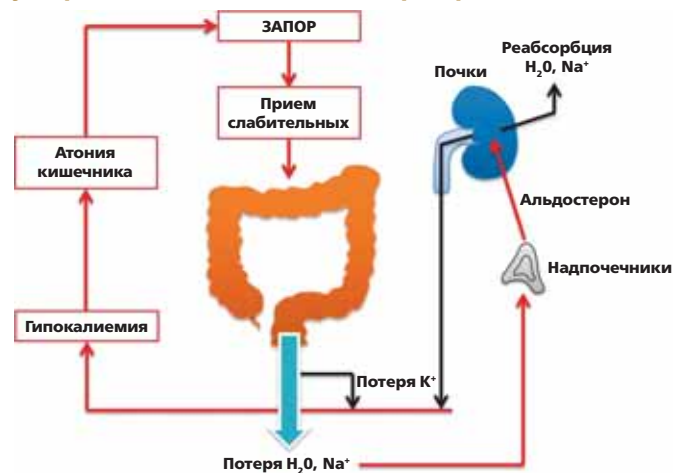
Клиническая картина, инициируемая хроническим злоупотреблением слабительных препаратов, опосредуется рядом патофизиологических компонентов, обуславливающих порочный круг (рис. 12). Так, в результате приема слабительных нарушается транспорт воды и электролитов по кишечнику и начинается хроническая диарея, сопровождающаяся увеличением потерь воды, натрия и калия с калом. В целях компенсации потерь воды и натрия организм стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Одними из главных органов-мишеней данного гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах с его задержкой в организме и, соответственно, задержкой воды. Помимо этого, альдостерон опосредует повышение экскреции калия с мочой, усугубляя гипокалиемию, вызванную диареей. Гипокалиемию проявляется нарушением сигнальной трансдукции по нервно-мышечным волокнам, что приводит к атонии кишечника («инертная кишка»). У пациента опять возникает запор, он принимает слабительное – порочный круг замыкается. Персистирующая гипокалиемию может вызывать повреждение почечных канальцев с потерей концентрационной способности почек, а это, в свою

30

очередь, приводит к еще более значительному выведению калия с мочой.

Рисунок 12

Патофизиологические аспекты, ассоциированные со злоупотреблением слабительными препаратами



Клинические симптомокомплексы, индуцированные злоупотреблением слабительных препаратов, базируются на перечисленных механизмах патогенеза. Более 1/4 пациентов испытывают клинические признаки дисбаланса обменных процессов (гипокалиемию, гипонатриемию, повышение уровня альдостерона и нарушение функции почек). Основными симптомами являются боли в животе различного характера: постоянные или коликообразные, сопровождающиеся урчанием в кишечнике, а также тошнота, рвота, в ряде случаев – диарея. Длительное нарушение процессов обмена веществ приводит к развитию анорексии, снижению массы тела. У пациентов возможны также вздутие живота, анальный зуд, неприятный запах изо рта. К серьезным последствиям гипокалиемии относят чувство жажды, мышечную слабость (при гипокалиемическом алкалозе), полиурию, паралитическую кишечную непроходимость, почечную тубулярную недостаточность и пр.

31

При обследовании пациента весомое значение имеют анамнестические данные. Часто в анамнезе имеются указания на «застарелый» (еще с юношеских лет) запор. Однако большинство пациентов старательно скрывают свое пристрастие к слабительным, что следует учитывать при сборе анамнеза.

При рентгенологическом исследовании кишечника с бариевой взвесью у 10-20% пациентов визуализируется исчезновение гаустраций в сочетании с изменениями структуры слизистой оболочки с участками псевдостриктур в восходящей ободочной кишке. В более поздних стадиях эти изменения распространяются на всю толстую кишку. В подвздошной кишке может нарушаться гаустральный рельеф, стенки становятся гладкими, илеоцекальный сфинктер открыт. На последней стадии преобладает сужение кишки в сочетании с ее резким укорочением, что в ряде случаев требует дифференциальной диагностики с язвенным колитом. Описанные признаки свидетельствуют о хроническом злоупотреблении слабительными препаратами.

При эндоскопическом исследовании у 70% пациентов, злоупотребляющих слабительными средствами из группы антрагликозидов, может обнаруживаться псевдомеланоз толстой кишки – обратимая буро-черная пигментация (дисколорация) слизистой оболочки толстой кишки (рис. 13). Этот процесс регрессирует через 4-12 мес. после отмены приема названных препаратов. Механизм формирования псевдомеланоза и роли антрагликозидов в нем продолжает обсуждаться. Согласно наиболее распространенной гипотезе, антрагликозиды и (или) их метаболиты оказывают повреждающее воздействие на оргanelлы эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки. В результате эпителиоциты гибнут или подвергаются апоптозу. Клеточные «останки» поглощаются макрофагами собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки с образованием в их цитоплазме гранул липофусцина – коричневого пигмента, содержащего липидные продукты лизосомного переваривания. Впоследствии макрофаги ми-

грируют в локальные лимфатические пути, что и обуславливает обратимость псевдомеланоза толстой кишки после отмены антрагликозидов.

Рисунок 13

Эндоскопическая картина псевдомеланоза толстой кишки (Freeman H.J., 2008)



Предложены некоторые методы лабораторной диагностики в целях верификации факта злоупотребления слабительными препаратами. Так, выявление гипокалиемии в сыворотке крови может играть основополагающую роль при постановке диагноза, особенно у пациентов с РПП, которые отрицают злоупотребление.

Возможно проведение электролитного анализа кала, включающего анализ осмолярности, электролитного состава, уровня pH с расчетом осмотического «провала». Осмолярность кала определяется по формуле: $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$. Осмотический «провал» рассчитывается по разнице между полученной и нормальной осмолярностью кала (290-300 мОсм/кг). У пациентов, злоупотребляющих стимулирующими

СП (бисакодил, препараты сенны и каскары), осмотический «провал» обычно <30-40 мОсм/кг.

Корригирование

При клинической манифестации злоупотребления слабительными препаратами необходим комплексный подход к терапии пациента. Прежде всего необходимо изменить психологическое отношение больных к слабительным. Зачастую они нуждаются в помощи психотерапевта, который разъясняет, что наибольшая опасность проистекает от необоснованного использования слабительных, а не от ХЗ.

Для восстановления функции кишечника необходимы базовые мероприятия по изменению образа жизни и характера питания. Пациентам рекомендуют пересмотреть отношение к своему здоровью, а начать – с оптимизации характера питания, образа жизни, увеличения физических нагрузок. Чрезвычайно важен отказ от систематического употребления слабительных препаратов раздражающего характера и клизм. Рекомендуется потреблять до 1,5-2 л жидкости в сутки, а также увеличить в рационе питания количество продуктов с высоким содержанием пищевых волокон.

Необходимы также своевременная и адекватная диагностика и коррекция электролитных нарушений, поскольку калий и натрий являются константами жесткой регуляции. При сохранении электролитных нарушений будет прогрессировать клиническая симптоматика.

Многим пациентам необходимо временно продолжить лечение слабительными препаратами в связи с существующей психологической зависимостью и сохраняющимися признаками толстокишечной интоксикации, а также в случае сочетанного приема препаратов, способствующих развитию ХЗ (нейролептики, антидепрессанты). На этом этапе подбирают альтернативное медикаментозное средство для лечения ХЗ и постепенно переходят на него. Целесообразно использовать препараты псиллиума (Мукофальк) или слабительные осмотического действия в стандартных дозировках.

Литература

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 1: 4-11.
2. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика. М.: Прима Принт, 2017.
3. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(36): 76-80.
4. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Киреева Н.В. Висцеральная абдоминальная боль при функциональных заболеваниях кишечника. М.: Прима Принт, 2019.
5. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. Запор: как справиться с проблемой? М.: Прима Принт, 2017.
6. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Медицинский совет. 2018; 3:60-66.
7. Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. РЖГГК. 2014; 5: 69-75.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. РЖГГК. 2017; 27(3):75-83.
9. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Практические и клинические аспекты синдрома хронического запора. М., 2005.
10. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. Consilium Medicum. 2017; 19(8):116-120.
11. Маев И., Андреев Д., Дичева Д., Гуртовенко И. Риск длительного применения слабительных препаратов. Врач. 2014; 1: 26-30.
12. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора. Врач. 2012; 3:45-47.
13. Маев И.В., Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Реалии и перспективы лечения хронического запора. Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 6: 30-6.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. Фарматека. 2012; 13:37-43.
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Обстипационный синдром. Медицинский вестник МВД. 2012; 4: 42-45.
16. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016; 8:79-85.

17. Маевская Е.А. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов. Фарматека. 2014; 14: 17-23.
18. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. и др. Эффективность псиллиума и лактулозы в лечении функционального запора при его сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 3: 38-47.
19. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. Лечащий врач. 2016; 4:117-24.
20. Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Беляева А.А. и др. Хронический запор: метод. рекомендации ГБУЗ МКНЦ и ЦНИИГ. М.: Прима Принт, 2016. – 52 с.
21. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». Эксперим. и клин. гастроэнтерология 2011; 3:68-73.
22. Самсонов А., Кучерявый Ю., Андреев Н. Хронический запор: проблемы терапии. Врач. 2011; 4: 24-29.
23. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18: 7-14.
24. Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н., Марушак А.В. Лаксативная болезнь: современный взгляд на проблему. Фарматека. 2017; 2: 56-62.
25. Черёмушкин С., Кучерявый Ю. Доказательная медицина и лечение хронического запора. Врач. 2012; 10: 42-47.
26. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О. Распространенность и особенности запоров у детей в России: результаты популяционного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(4): 50-6.
27. Baker EH, Sandle GI. Complications of laxative abuse. Annu Rev Med 1996; 47: 127-34.
28. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31:938-49.
29. Bijkerk C.J., Muris J.W., Knottnerus J.A., Hoes A.W. & de Wit N.J. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of IBS. Aliment. Pharmacol. Ther. 19, 245-251 (2004).
30. Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. World J Gastroenterol. 2017; 23(21):3915-3927.
31. Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). World J Gastroenterol. 2012; 18:4994-5013.
32. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. Am J Gastroenterol. 2005; 100:S5-S22.
33. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17095.
34. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26(11-12):1521-8.
35. Dai L, Zhong LL, Ji G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review. World J Clin Cases. 2019; 7(21): 3486-3504.
36. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 422-429.
37. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. Pharmacoeconomics 2005; 23:461-76.
38. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. Am J Gastroenterol. 2003; 98:1790-1796;
39. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. Am J Geriatr Pharmacother. 2010; 8(6):514-50.
40. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of IBS and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014; 109 Suppl 1:S2-26.
41. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. Medicine (Baltimore). 2018; 97(20):e10631.
42. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 290-291.
43. Freeman HJ. "Melanosis" in the small and large intestine. World J Gastroenterol. 2008; 14(27):4296-9.
44. Gordon M., Naidoo K., Akobeng A.K., Thomas A.G. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). Evid. Based Child Health 2013; 8(1): 57-109.
45. Gwee KA, Ghoshal UC, Gonlachanvit S. et al. Primary Care Management of Chronic Constipation in Asia: The ANMA Chronic Constipation Tool. J Neurogastroenterol Motil. 2013; 19(2):149-60.
46. Higgins P.D.R. and Johanson J.E. Epidemiology of constipation in North America: A systematic review. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 750–759.
47. Johanson IF, Kralsteln J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:599-608.
48. Keswani RJ, Sauk J, Kane SV. Factitious diarrhea masquerading as refractory celiac disease. South Med J 2006; 99: 293-5.
49. Kurniawan I, Simadibrata M. Management of chronic constipation in the elderly. Acta Med Indones. 2011; 43(3):195-205.
50. Lacy BE, Levenick JM, Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. Therap Adv Gastroenterol. 2012; 5(4):233-47.
51. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150:1393-1407.
52. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (7): CD007570.
53. Lembo AJ. Constipation. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.
54. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32:920-24.
55. McRorie JW Jr, Fahey GC Jr, Gibb RD, Chey WD. Laxative effects of wheat bran and psyllium: Resolving enduring misconceptions about fiber in

- treatment guidelines for chronic idiopathic constipation. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2019 Nov 21.
56. Miller LE, Tennilä J, Ouweland AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014; 7:241-8.
 57. Nullens S, Nelsen T, Camilleri M et al. Regional colon transit in patients with dys-synergic defaecation or slow transit in patients with constipation. *Gut.* 2012; 61(8):1132-9. 16.
 58. Papatheoridis G, Vlachogiannakos J, Karaitianos I et al. Greek survey of community prevalence and characteristics of constipation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22: 354-360.
 59. Rao S. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging.* 2010; 5: 163-171.
 60. Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and IBS. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41, 1256-1270.
 61. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001; 5(3):163-4.
 62. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE, Zunker C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs.* 2010; 70(12):1487-503.
 63. Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011; 25(Suppl B):11B-5B.
 64. Sbahi H, Cash BD. Chronic Constipation: a Review of Current Literature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015; 17(12):47.
 65. Serra J, Pohl D, Azpiroz F et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2019; e13762.
 66. Slugg PH, Carey WD. Clinical features and follow-up of surreptitious laxative users. *Cleveland Clin Q* 1984; 51: 167-71.
 67. Stanghellini V., Vandeplasche L., Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut* 2011; 60(Suppl. 1): A159-A160.
 68. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:1582-1591.
 69. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45:1137-42.
 70. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(9):952-e76.
 71. Vanin JR, Saylor KE. Laxative abuse: a hazardous habit for weight control. *J Am Coll Health* 1989; 37: 227-30.
 72. Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm MA et al. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 274-284.
 73. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(7):917-30.
 74. Walia R, Mahajan L, Steffen R. Recent advances in chronic constipation. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (5): 661-66.
 75. Walter S., Hallbook O., Gotthard R., Bergmark M., Sjö Dahl R. A population-based study on bowel habits in a Swedish community: prevalence of faecal incontinence and constipation. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37: 911-916.
 76. Yurrita CL, Mauro SM, Ciudad-Cabañas MJ et al. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. *Nutr Hosp.* 2014; 30(2): 244-52.

**Маев И.В., Кучерявый Ю.А.,
Черёмушкин С.В., Андреев Д.Н.**

**ХРОНИЧЕСКИЙ
ЗАПОР
С ПОЗИЦИЙ
СОВРЕМЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Пособие для врачей

Сдано в набор 03.02.2020
Подписано в печать 28.02.2020
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ320

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

