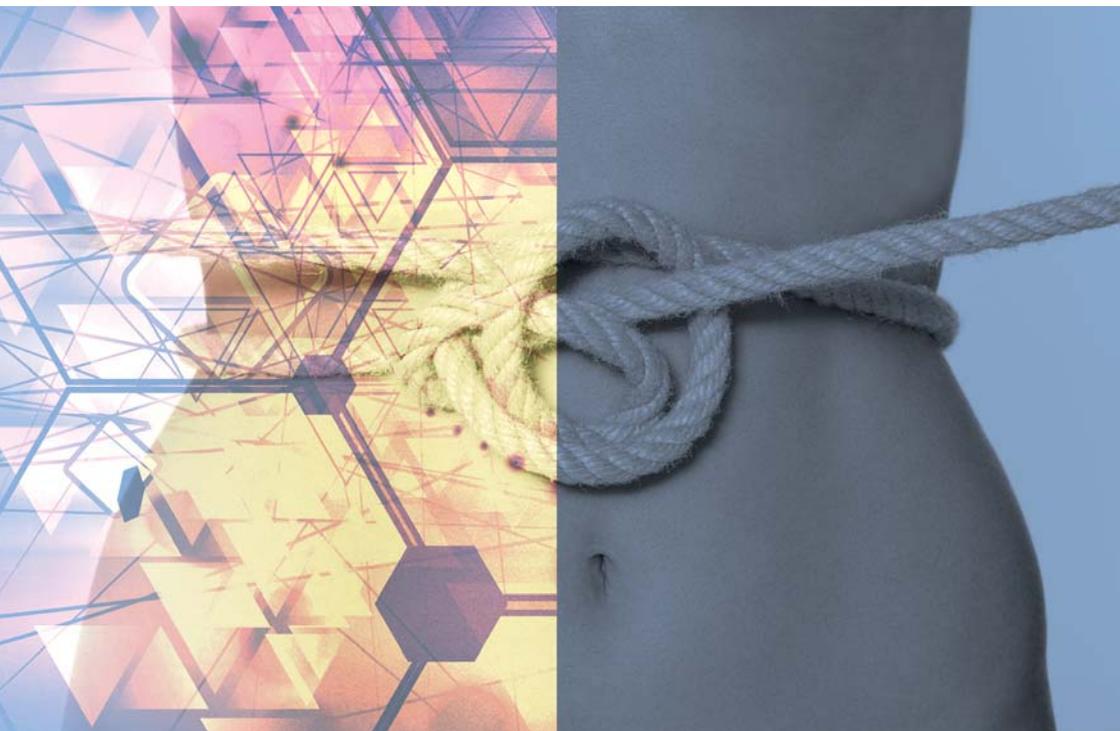


Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин,
И.А. Оганезова, А.К. Карпенко,
А.В. Пушкина, М.Ю. Серкова, И.В. Сажина,
И.А. Расмагина, И.В. Лапинский

ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

Диагностика, лечение и профилактика



М О Н О Г Р А Ф И Я

Москва
2023

Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин,
И.А. Оганезова, А.К. Карпенко,
А.В. Пушкина, М.Ю. Серкова, И.В. Сажина,
И.А. Расмагина, И.В. Лапинский

ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

Диагностика, лечение и профилактика

МОНОГРАФИЯ

Москва
2023

УДК 616.34-008.14-036.12-07-084-085
ББК 54.133,2-4-5-8
Х94

Хронический запор: диагностика, лечение и профилактика: монография / Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин [и др.]. – М.: Прима Принт, 2023. – 104 с.: ил. – ISBN 978-5-6048826-9-6.
1. Авалуева Е.Б.

В монографии с современных научных позиций рассмотрены вопросы диагностики, лечения и профилактики хронических запоров. Монография предназначена для практических врачей различных специальностей – терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, семейных врачей, хирургов, педиатров, а также аспирантов, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Сведения об авторах:

Авалуева Е.Б. – д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Ситкин С.И. – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Бакулин И.Г. – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Оганезова И.А. – д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Карпенко А.К. – канд. мед. наук доцент, заместитель главного врача, зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «Консультативно-Диагностический Центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; доцент кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; преподаватель НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Институт высоких медицинских технологий; заслуженный врач РФ; Санкт-Петербург;

Пушкина А.В. – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург;

Серкова М.Ю. – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург;

Сажина И.В. – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГБУ «Консультативно-Диагностический Центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург;

Расмагина И.А. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Лапинский И.В. – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Рецензенты:

Барышева Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ Минобрнауки России; заведующий нефрологическим отделением ГБУЗ РК Республиканская больница им. В.А. Баранова; главный внештатный специалист гастроэнтеролог, нефролог Республики Карелия, г. Петрозаводск.

Саблин Олег Александрович – д-р мед. наук, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники № 1 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург.

УДК 616.34-008.14-036.12-07-084-085
ББК 54.133,2-4-5-8

ISBN 978-5-6048826-9-6

© Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин, И.А. Оганезова, А.К. Карпенко, А.В. Пушкина, М.Ю. Серкова, И.В. Сажина, И.А. Расмагина, И.В. Лапинский

Сдано в набор 24.07.2023
Подписано в печать 18.08.2023
Формат А5. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ521

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	11
Эволюция представлений о запоре и краткая история изучения	13
Эпидемиология констипации и функционального запора	18
Географическая зона	18
Факторы, предрасполагающие к развитию констипации и функционального запора	19
Социально-экономическая значимость заболевания	21
Определение понятий «запор» и «функциональный запор»	22
Этиопатогенез хронического запора.....	26
Нарушение моторной и сенсомоторной функции толстой кишки	28
Нарушение эвакуаторной функции толстой кишки	31
Особенности запоров в пожилом возрасте	32
Концепция биопсихосоциальной модели функциональных гастроинтестинальных расстройств и функционального запора.....	33
Нарушения микробиоты кишечника при хроническом запоре....	35
Психосоматические аспекты запора	36
Классификация	38
Функциональный запор	39
Диагностические критерии функциональных расстройств дефекации – функционального запора и СРК с преобладанием запоров	41
Фенотипы функционального запора	42
Римские диагностические критерии IV для запоров при нормальном кишечном транзите	46
Клиническая картина при функциональном запоре и СРК с запором	46
Диагностика	49
Аноректальная манометрия.....	53
Магнитно-резонансная дефекография при ректоцеле	58

Ирригоскопия с двойным контрастированием при функциональном запоре.....	59
Использование беспроводной подвижной капсулы при функциональном запоре.....	59
Лечение.....	61
Практические рекомендации по терапии.....	61
Диетические рекомендации	62
Использование пищевых волокон в лечении запора	64
Псиллиум (оболочка семян подорожника овального).....	72
Масляная кислота (бутират кальция)	79
Фармакотерапия.....	80
Медицинская реабилитация.....	83
Профилактика и диспансерное наблюдение	84
Немедикаментозные методы профилактики запоров (адаптировано по Giuliano C. et al., 2023).....	84
Терапия биологической обратной связи при диссинергической дефекации	85
Заключение	87
Литература	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКР	– Ассоциация колопроктологов России
БШФК	– Бристольская шкала формы кала
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КРР	– колоректальный рак
КЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛКЛ	– лобково-копчиковая линия
МР-дефекография	– магнитно-резонансная дефекография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НОГР	– Научное общество гастроэнтерологов России
ПЭГ	– полиэтиленгликоль (макрогол)
РГА	– Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РНМОТ	– Российское научное медицинское общество терапевтов
РЧ	– ректальная чувствительность
СРК	– синдром раздраженного кишечника
СРК-3	– синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров
T2-ВИ	– T2-взвешенное изображение
УДД	– уровень достоверности доказательств
УУР	– уровень убедительности рекомендаций
ФГИР	– функциональные гастроинтестинальные расстройства
ФЗОП	– функциональные заболевания органов пищеварения
5-HT	– 5-гидрокситриптамин (серотонин)
FODMAP	– Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы)
FSE	– быстрое спиновое эхо
HRM	– манометрия высокого разрешения
TSE	– турбоспиновое эхо

ГЛОССАРИЙ

HADS – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.) – один из наиболее известных скрининговых инструментов для выявления тревожной и депрессивной симптоматики в условиях общей медицинской практики.

FODMAP – англоязычный акроним, Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols, обозначающий короткоцепочечные углеводы (олигосахариды, дисахариды и моносахариды и близкие по строению сахароспирты – полиолы). Употребление продуктов, содержащих сахара (лактозу или фруктозу), сорбитол и олигосахариды (фруктаны) по отдельности или в комбинации может вызвать абдоминальные симптомы. Однако механизмы, ответственные за генерацию симптомов при потреблении FODMAP, остаются малоизученными. Полагают, что избыток данных низкомолекулярных веществ в питании повышает осмотическую активность в просвете кишечника, заставляя воду поступать в желудочно-кишечный тракт и расширять полость кишки. С другой стороны, когда неабсорбированный FODMAP попадает в толстую кишку, он становится субстратом для ферментации газообразующих бактерий, производящих много газов, таких как водород, метан и короткоцепочечные жирные кислоты. Чрезмерное газообразование усугубляет расширение полости кишки и запускает клинические симптомы кишечной диспепсии, включая боль в животе, вздутие живота, диарею и флатуленцию дозозависимым образом. Кроме того, метаболиты ферментации анаэробных бактерий, особенно спирты, кетоны и альдегиды, могут влиять и на кальциевый сигнал и приводить к дисбалансу кишечной флоры, что в свою очередь способствует выработке эндотоксинов, нарушению проницаемости плотных контактов эпителия кишечника, эндотоксемии, воспалению, нарушению процессов ноцицепции и индукции висцеральной гиперчувствительности.

Висцеральная чувствительность – термин, используемый для описания интенсивности ощущения (например, полноты или боли), вызванного стимуляцией органов брюшной полости (вну-

тренностей). Гипочувствительность указывает на то, что стимуляция вызывает менее интенсивные ощущения, чем обычно; гиперчувствительность указывает на то, что стимуляция вызывает более интенсивные ощущения, чем обычно.

Внутренняя ректальная инвагинация – внедрение вышележащих отделов прямой кишки в просвет нижележащих без выхода из анального канала приводит к структурной выходной обструкции и затрудняет дефекацию.

Дефекация – фундаментальный физиологический процесс взаимодействия сложных скоординированных миогенных, нервных и гормональных механизмов, реализуемый посредством повышения внутрибрюшного давления в результате сокращения мышц брюшной стенки и опущением диафрагмы в процессе натуживания. Следует отметить, что аноректальная сенсомоторная активность отличается сложной иннервацией. Внутренний анальный сфинктер является продолжением циркулярного мышечного слоя прямой кишки и иннервируется вегетативной нервной системой, в отличие от наружного анального сфинктера, который состоит из скелетных мышц и находится под спинальным и корковым контролем. Тазовое дно включает в себя мышцы (основные – поперечнополосатые мышцы, поднимающие задний проход, и копчиковая мышца) и связочный аппарат, поддерживающий тазовые органы и прикрепление к стенке таза. В результате сбалансированного расслабления внутреннего и наружного анальных сфинктеров возникают пропульсивные сокращения. При завершении акта дефекации повышается активность наружного анального сфинктера, тазовое дно поднимается и восстанавливается аноректальный угол (Huizinga J.D. et al., 2009; Heitmann P.T. et al., 2021). Дискоординация работы мышц тазового дна и анального сфинктера является критерием диссинергической дефекации, которая также может служить причиной констипации (Парфенов А.И. и соавт., 2016).

Дефекография – тест, во время которого делается серия изображений, когда пациент проходит процесс дефекации для оценки наличия какой-либо структурной или функциональной патологии.

Диссинергическая дефекация (анизм) – парадоксальное сокращение или неадекватное расслабление мышц тазового дна и наружного сфинктера заднего прохода при натуживании во время попытки дефекации, развивается в результате нарушения координации мышц тазового дна.

Запор с медленным транзитом – состояние, при котором определяется недостаточная пропульсивная активность в толстой кишке при отсутствии диссинергической дефекации.

Импульсная последовательность – выбранный набор определенных радиочастот и градиентных импульсов, неоднократно повторяемых во время сканирования при проведении магнитно-резонансной томографии. Характер применяемых последовательностей определяет контрастность, пространственное разрешение, время сканирования и ряд других параметров.

Констипация (или запор) – затрудненное или нечастое отхождение стула (удлинение интервалов между актами произвольной дефекации: ≥ 72 часов), которое сопровождается изменением формы и консистенции каловых масс, ощущением неполного опорожнения кишечника и/или необходимостью натуживания.

Манометрия высокого разрешения – (HRM). Диагностическая система, которая измеряет активность внутрипросветного давления от гортани до желудка с помощью ряда близко расположенных датчиков давления.

Нарушения ректальной эвакуации – расстройства опорожнения прямой кишки в результате нарушения координации между напряжением и расслаблением мышц тазового дна и анальных сфинктеров. Нарушения ректальной эвакуации включают нарушения аноректальной функции (например, диссинергическая дефекация) или нарушение ее структуры (например, ректоцеле, синдром нисходящей промежности, инвагинация прямой кишки или выпадение прямой кишки). Диссинергическая дефекация является наиболее распространенным типом нарушений ректальной эвакуации.

Ректальная гипочувствительность – практически определяется как сниженное восприятие ректального механического растяжения, проявляющееся в виде повышенных сенсорных порогов.

Опросник MINI – мини-международное нейropsychиатрическое интервью для оценки тревоги и депрессии (Mini International Neuropsychiatric Interview).

Папирус Эберса – наиболее полный и красивый медицинский текст, сохранившийся со времен Древнего Египта (рис. 1; Ebbell B.B., 1937). Зимой 1872 года немецкому египтологу Георгу Эберсу (Georg Ebers) показали папирус, завернутый в старые ткани мумии, который, оказалось, прекрасно сохранился. Текст был написан иератическим шрифтом, что-то вроде курсивной формы иероглифов, и был прекрасным образцом каллиграфического искусства: около 877 заголовков разделов (рубрик) были выполнены красными чернилами, а промежуточный текст – черными. Свиток папируса содержал 108 столбцов, пронумерованных от 1 до 110; два числа (28 и 29) были пропущены без явного разрыва текста. Каждый столбец содержал от двадцати до двадцати двух строк текста. Рукопись заканчивалась календарем, в котором указывалось, что она была написана на девятом году правления Аменхотепа I, т.е. в 1536 г. до н.э. (по приблизительным оценкам – между 1550-1536 гг. до н.э.). Это была либо тщательно продуманная подделка, либо настоящая, но Эберс считал ее подлинной. С помощью благодетеля, Эберс купил папирус и поместил его в своей библиотеке (цитировано по Carpenter S., 1998). Сейчас папирус находится в Университетской библиотеке Лейпцига, Германия. Размер папируса составляет более 68 футов (21 метр) в длину и 12 дюймов (30 см) в ширину. Бендикс Эббелл в 1937 г. сделал очень осторожный научный перевод, оставив многие слова непереуведенными (Ebbell B.B., 1937).

Перистальтика – скоординированные сокращения и расслабления гладкомышечных клеток кишечника, которые способствуют движению просветного содержимого ЖКТ к прямой кишке и контролируются энтерохромоаффинными клетками, энтеральной нервной системой, интерстициальными клетками (включая интерстициальные клетки Cajal), α -положительными клетками рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α) и внешними сигналами (5-гидрокситриптамин (5-НТ, также известный как серотонин); ацетилхолин; оксид азота и др.).

Пищевые волокна – съедобная часть растений или их экстрактов или аналогичных углеводов, которые устойчивы к перевариванию и всасыванию в тонкой кишке человека и подвергаются полной или частичной ферментации в толстой кишке.

Ректоцеле – вклинение (выпячивание) передней (передней) стенки прямой кишки в заднюю (заднюю) стенку влагалища. Это происходит, когда фиброзная ткань между прямой кишкой и влагалищем (ректовагинальная перегородка) со временем становится тонкой и слабой (рис. 10-12).

Сцинтиграфия желудочно-кишечного тракта – тест, при котором пищевое вещество с радиоактивной меткой принимается внутрь для обеспечения неинвазивного и количественного измерения опорожнения желудка и/или ротоцекального транзита.

Терапия биологической обратной связи («Bio-feed-back» терапия) – специализированная форма физиотерапии, используемая для лечения запоров и недержания кала, при которой датчики регистрируют мышечную активность (например, брюшной стенки и анального сфинктера) и дают обратную связь пациенту для улучшения техники.

Функциональный запор – хроническое функциональное желудочно-кишечное расстройство, характеризующееся отсутствием очевидной физиологической аномалии или других органических изменений в кишечнике.

Хронический запор – гетерогенное расстройство, которое может быть обусловлено органическими изменениями кишечника и/или появляться вне связи с патологическими процессами в кишке и при котором продолжительность симптоматики превышает три месяца.

Эвакуаторная дисфункция толстой кишки – совокупность симптомов (клинических и подтвержденных при исследовании функции толстой кишки), связанных с неспособностью человека удовлетворительно удалить кал из кишки.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечные симптомы широко распространены среди населения мира, но у многих людей, у которых они есть, нет объяснения жалобам, при этом у пациентов нет и органических изменений в кишечнике. Функциональные желудочно-кишечные расстройства (ФГИР), такие как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диспепсия или функциональные запоры, хотя и не до конца изученные, со сложной патофизиологией, составляют не менее одной трети обращений в гастроэнтерологические клиники. Из-за сочетания патофизиологических механизмов, а также стигматизации термина «функциональные» эти состояния были переопределены как нарушения взаимодействия кишечника и мозга, чтобы лучше отразить их научную основу. ФГИР диагностируются и классифицируются с использованием стандартизированных критериев, рекомендованных Римским фондом. Современные подходы к лечению нацелены на преобладающие желудочно-кишечные и психологические симптомы, а не на выявление и устранение конкретных лежащих в основе патофизиологических механизмов. Лечение этих заболеваний требует больших затрат, а их влияние на качество жизни не уступает по масштабам органическим желудочно-кишечным заболеваниям, что подчеркивает их фундаментальную важность как для систем здравоохранения, так и для общества (Black C.J. et al., 2020).

Хронический запор – заболевание, известное с давних времен, распространенное среди населения, связанное с серьезными изменениями качества жизни и являющееся одной из часто встречающихся желудочно-кишечных проблем. Хронический запор является проблемой мирового масштаба, которой с давних времен медицина уделяет пристальное внимание и относит к болезням «цивилизации и урбанизации». Сообщалось, что хронические запоры имеют распространенность среди населения в целом около 14% (Suarez N.C., Ford A.C., 2011).

Распространенность запоров увеличивается с возрастом и является одной из наиболее частых жалоб во всем мире при визитах к врачам общей практики (ВОП), врачам-специалистам, хирургам и даже при визитах врачей скорой помощи к пациенту (Corsetti M., Landes S., Lange R., 2021).

Если запор не лечить должным образом, он может серьезно повлиять на качество жизни: 40% пациентов с хроническими запорами страдают тревожным расстройством. Из-за высокого финансового бремени, продолжительной болезни и отсутствия эффективного лечения люди с хроническими запорами также могут страдать психическими расстройствами. В тяжелых случаях это может привести к депрессии, соматическим расстройствам, когнитивной дисфункции и даже к суицидальным тенденциям (Zheng C. et al., 2023).

Несвоевременное лечение хронического запора может вызвать или усугубить более серьезные заболевания прямой кишки, как геморрой, анальные трещины или выпадение прямой кишки, фекальные закупорки, перфорация и рак прямой кишки. Хронический запор может вызывать постоянную боль и инфекции мочевыводящих путей, возникающие в результате задержки мочи и роста бактерий.

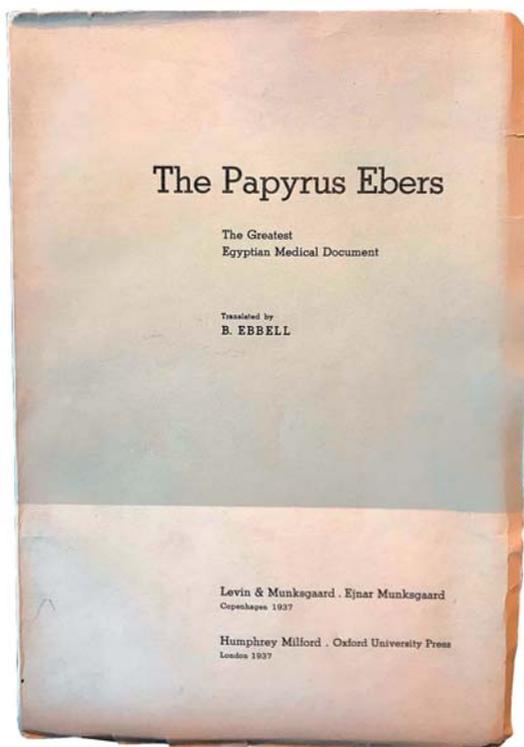
Одним из последних достижений современной медицины является более глубокое понимание этиологии и патогенеза запоров и улучшение дифференциально-диагностического, лечебного и профилактического процесса.

Данная монография посвящена не только хроническому запору, но в большей степени одной из форм ФГИР, а именно функциональному запору. Многие вопросы, касающиеся запоров, все еще нуждаются в решении, но текущие успехи в диагностике и лечении предполагают, что большинство людей с функциональными запорами могут достичь удовлетворительного облегчения симптомов и улучшения качества жизни.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЗАПОРЕ И КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

Запор считался причиной плохого здоровья на протяжении тысячелетий. Первое известное описание появляется в папирусе Эберса – одной из старейших известных книг (XVI век до н.э.) (см. Глоссарий и рис. 1). Этот древнеегипетский медицинский текст включает в себя концепцию о том, что болезнь возникает в результате гниения отходов жизнедеятельности в толстой кишке. Считалось, что вещества, выделяющиеся в ходе этого процесса, отравляют организм (Evans-Barns H.M.E. et al., 2023).

Рисунок 1. Титульный лист книги «The Papyrus Ebers» Бендикса Эббела (Ebbell V.B., 1937). Перевод на англ. язык с египет. Фото из открытого интернет-источника. URL: <https://www.meretsegerbooks.com/pages/books/M2030/ebbell-bendix/the-papyrus-ebers-the-greatest-egyptian-medical-document>



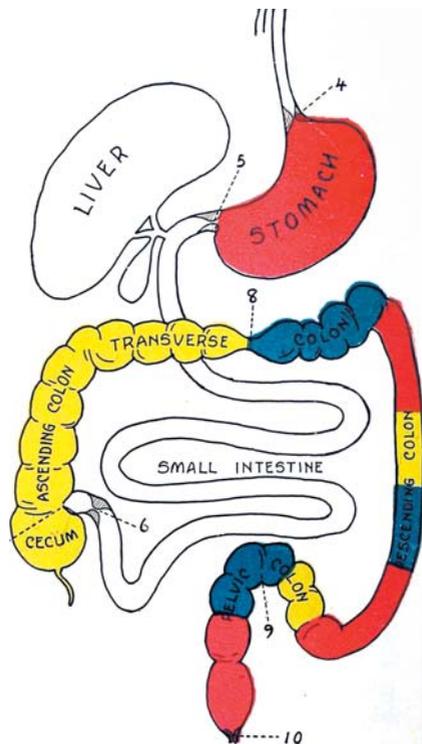
С конца 1700-х годов европейские и американские врачи были убеждены, что запоры становятся все более распространенными из-за изменений в диете, уровне физической активности и темпе жизни, связанных с урбанизацией. К началу XIX века медики пришли к единому мнению о том, что запоры – главная болезнь цивилизации, всеобщая болезнь индустриальных обществ, порождающая целый ряд более серьезных заболеваний человека. Как предупреждало популярное американское руководство по здоровью в 1850-х годах, «ежедневное опорожнение кишечника имеет первостепенное значение для поддержания здоровья»; без ежедневного движения «вся система станет ненормальной и испорченной» (Whorton J., 2000).

В середине 1880-х годов стало доступно более изящное объяснение разложения «отходов» в толстой кишке, когда бактериологи пришли к выводу, что кишечная флора расщепляет белковые остатки в фекалиях на несколько соединений, проявляющих выраженную токсичность при введении животным. Рассуждая о том, что путресцин, кадаверин и подобные птомаины, образующиеся в кишечнике, могут всасываться в кровоток, ученые-медики конца XIX века сформулировали теорию «кишечной аутоинтоксикации», которая долго сохраняла свою актуальность с идеей о том, что «человек в каждый момент своей жизни рискует быть «отравленным» ядами, вырабатываемыми в его кишечнике» (Bouchard C., 1906; Whorton J., 2000).

Теория аутоинтоксикации не только получила одобрение самой современной медицинской науки, но и отвечала клинической потребности дать объяснения и установить диагноз всем тем «раздражающим» пациентам, которые настаивают на том, что они больны, но не могут предъявить врачу никаких явных органических заболеваний. В таких книгах, как «Победа над запорами», «Ленивая толстая кишка» и «Убийство толстой кишки», врачи по обе стороны Атлантики предупреждали, что содержимое толстой кишки является «бременем, ферментирующим, разлагающимся, наполняющим тело ядовитыми веществами» и создающим «канализационную кровь»; что аутоинтоксикация «является причиной девяноста процентов болезней»; и что «запор укорачивает

жизнь» (Bilik S.E.,1928; Stemmerman W., 1928; Whorton J., 2000). Американский реформатор здравоохранения Джон Харви Келлог в своем бестселлере «Аутоинтоксикация или кишечная токсемия» (1919) назвал эту концепцию концепцией «французской школы». Келлог констатирует в 1919 г., что «в настоящее время мало современных медиков, которые не признают тесную связь между кишечным застоем [...] и длинным списком хронических заболеваний» (Kellogg J.H., 1919). В своей следующей публикации, «Маршрут завтрака» (1920), автор утверждает, что «кишечная токсемия или аутоинтоксикация является наиболее универсальным из всех заболеваний, и источником аутоинтоксикации является толстая кишка с бурлящей массой разлагающихся пищевых остатков» (рис. 2; Kellogg J.H., 1920; Mathias M., 2018).

Рисунок 2. Келлог Джон Харви «Маршрут завтрака». Популярный отчет о путешествии завтрака по пищевой трубе, а также о десяти воротах и нескольких станциях, через которые он проходит, а также о препятствиях, с которыми он иногда сталкивается (Kellogg J.H., 1920)



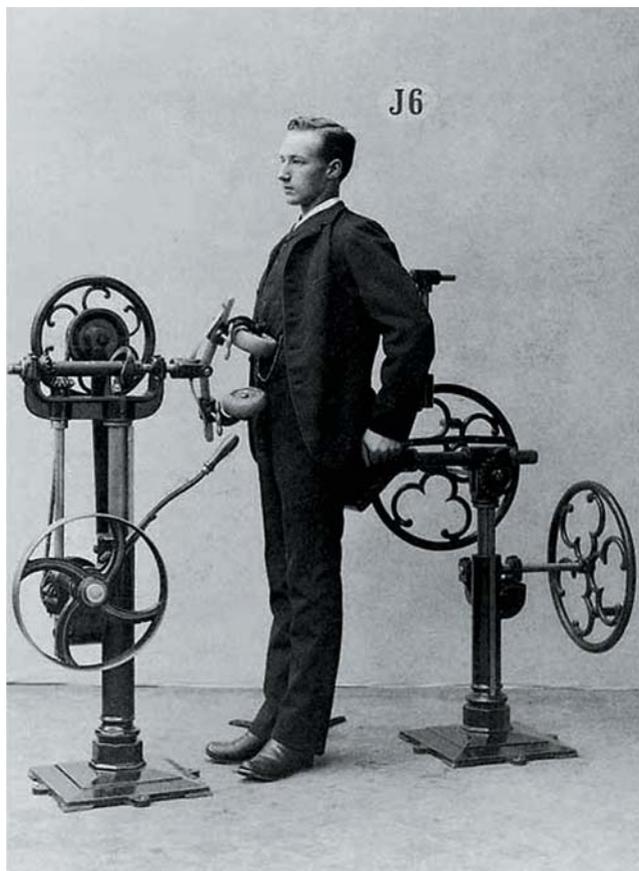
В уже упомянутой работе «Аутоинтоксикация или кишечная токсемия» с энтузиазмом описываются методы лечения «случаев, требующих изменения кишечной флоры», методы, которые, как утверждал автор, «успешно применяются» для лечения тысяч пациентов в его санатории в Батл-Крике (Kellogg J.H., 1919). Не последним из средств лечения аутоинтоксикации была хирургия, а точнее, колэктомия (Lane W.A., 1909).

На более широком уровне расплывчатый характер теории аутоинтоксикации делал ее применимой ко всем формам состояний, и она была особенно полезна в качестве диагноза множества необъяснимых и плохо понятых симптомов «ипохондрии», «неврастении» или «меланхолии», которые сегодня классифицируются как сопутствующие желудочно-кишечные расстройства и расстройства, связанные с тревогой (Mathias M., 2018).

Ряд экспериментальных исследований, проведенных в начале XX века, поставил под сомнение возможность попадания кишечных токсинов в кровоток, и аутоинтоксикация постепенно исчезла из профессионального признания. Но некоторые до сих пор верят в эту теорию, как видно из переиздания текста Дж.Х. Келлога в 2006 году.

1900-1930-е годы были «золотым веком» очищения кишечника и слабительных. Торговцы регулярно использовали преувеличенный язык для обсуждения средств от «запора» как средства продажи своих продуктов. Врачи тоже рекомендовали использование оборудования для клизм и ирригации толстой кишки, поддерживающие пояса для живота и машины для массажа живота. Что интересно, во всем мире, в том числе в России, были очень популярны механические физиотерапевтические аппараты, разработанные Густавом Цандером. В России в начале XX века было открыто четыре института, в которых для лечения запоров и для массажа живота применялась машина Цандера (рис. 3). Три из них находились в Петербурге, Одессе и Риге, а 4 июля 1902 года состоялось освящение и открытие Цандеровского института массажа, ортопедии и врачебной гимнастики на Кавказских Минеральных Водах.

Рисунок 3. Аппарат для массажа живота Густава Цандера (Carolyn de la Peña. *The Origins of Cybex Space: Gustav Zander's Amazing Gymnastic Devices*. 2008). Фото из открытого интернет-источника. URL: <https://www.cabinetmagazine.org/issues/29/pena.php>



По мере накопления результатов многочисленных исследований медицинская общественность переосмысливала проблему запора, в том числе как одного из «представителей» функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особенно широко данный вопрос изучался в Италии (1980 г.), где впервые были разработаны известные во всем мире Римские критерии, названные в честь города, где собралась рабочая группа (Thompson W.G., 1989; Drossman D.A., 2006). По мере эволюции представлений о функциональной патологии ЖКТ пересматривались и сами Римские критерии (Drossman D.A., 2016). Внедрение

Римских критериев привело к более единообразному определению ФГИР, критериям их диагностики и лучшему пониманию сути проблемы. По современным представлениям природа функционального генеза, в том числе при функциональных запорах, лежит в расстройстве «взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ», что отражено в Римском консенсусе IV пересмотра.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОНСТИПАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Истинную распространенность хронического запора сложно оценить из-за отсутствия единого понимания термина «запор» между врачом и пациентом. С точки зрения пациента, приоритетными симптомами является дискомфорт (натуживание, неполное опорожнение кишечника, боль и др.), испытываемый во время акта дефекации, в то время как со стороны врача внимание чаще акцентировано на частоту дефекации в неделю и консистенцию стула у пациента (Herz M.J. et al., 1996). Кроме того, более 50% людей, страдающих запорами, не обращаются за медицинской помощью и прибегают к самолечению с бесконтрольным использованием слабительных и клизм, что во многом обусловлено деликатностью проблемы и неудовлетворенностью эффективностью терапии (Lembo A., Camilieri M., 2003; Johanson I.F., 2007).

ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ ЗОНА

Распространенность синдрома констипации выше в индустриально-развитых странах и варьируется от 4 до 27% с устойчивой тенденцией к ее росту (Longstreth G.F. et al., 2006; Wald A. et al., 2010; Chu H. et al., 2014). Так, по данным крупного метаанализа глобальная распространенность хронического запора (продолжительность симптомов на протяжении не менее 3 месяцев) составила 14%, при этом самая низкая распространенность наблюдалась в Юго-Восточной Азии (11,0%), а самая высокая (18,0%) – в Южной Америке (Suarez N.C., Ford A.C., 2011).

В 2020 году в глобальном эпидемиологическом исследовании распространенности и факторов, связанных с 22 ФГИР, в 33 странах на 6 континентах и в котором приняли участие 73 076 человек, было установлено, что доля респондентов с функциональным запором, соответствующим Римским критериям IV пересмотра, является самой большой среди всех ФГИР кишечника и составляет в мире 11,7% (11,4-12,0%) – по данным интернет-опросов и 6,6% (6,3-6,9%) – по данным личных опросов (Sperber A.D. et al., 2021).

В России, согласно данным первого популяционного исследования МУЗА, проведенного в 2011 г. в Москве, распространенность запоров у взрослого населения, классифицируемых в соответствии с Римскими критериями III, составила 16,5 %, увеличивалась с возрастом (до 32,8% лиц старше 65 лет) и была диагностирована чаще у женщин (Прилепская С.И. и соавт., 2011). Кроме того, авторами определены значимые факторы, ассоциированные с запором – возраст, факт родов (у женщин моложе 55 лет), низкий уровень потребления пищевых волокон и жидкости, пониженная физическая активность (у мужчин моложе 55 лет с повышенным индексом массы тела).

Распространенность таких фенотипов функционального запора среди населения, как диссинергическая дефекация и запор с медленным транзитом, на данный момент неизвестна.

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ КОНСТИПАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Функциональный запор является многофакторным заболеванием.

Женский пол, генетическая предрасположенность, возраст, более низкий социально-экономический статус и уровень образования родителей, меньшая физическая активность, стрессовые жизненные события, физическое и сексуальное насилие и психологические факторы являются распространенными фак-

торами риска. Более того, в разных подгруппах функционального запора сообщалось о различных патофизиологических механизмах.

По данным многочисленных наблюдений, женщины в два-три раза чаще страдают запорами по сравнению с мужчинами (Suarez N.C., Ford A.C., 2011; Маев И.В. и соавт. 2012).

Проблема нерегулярного опорожнения кишечника наиболее часто встречается у лиц, пребывающих в условиях повышенного нервного напряжения, ведущих сидячий образ жизни, с недостаточным употреблением продуктов, богатых пищевыми волокнами, увеличивается с возрастом – 30-40% людей пожилого и старческого возраста страдают запорами (Peters H.P. et al., 2001; Talley N.J. et al., 2003; Wald A. et al., 2008; McCrea G.L. et al., 2009; Vazquez Roque M. et al., 2015; Peery A. et al., 2019).

Пик распространенности запора наблюдается у детей младшего возраста и у лиц старше 60 лет (Mugie S.M. et al., 2011). В систематическом обзоре и метаанализе 2018 года показано, что распространенность функционального запора у детей во всем мире составляет 9,5% и ассоциирована с географическим положением, факторами образа жизни и стрессовыми жизненными событиями (Korpen I.J.N. et al., 2018). По данным долгосрочного исследования, у 25% детей, получавших лечение по поводу функционального запора в детстве, сохранился синдром констипации и во взрослом возрасте (Bongers M.E., 2010).

Исследование, проведенное среди пожилых пациентов амбулаторного звена, выявило высокую распространенность факторов риска констипационного синдрома: снижение физической активности (77,8%), ограничение приема жидкости (69,4%), уменьшение количества овощей в рационе (62,9%), наличие признаков депрессии (52,8%), прием препаратов, индуцирующих запор (41,7%) (Турчина М.С., Оболенская Т.И., Морозов Ю.М., 2016). Полагают также, что фактором, увеличивающим риск развития запоров у пожилых, является синдром старческой астении. Так, в исследовании Arco S. и соавт. было показано, что частота функциональных запоров и аноректальных расстройств достоверно выше у пациентов с астенией: функциональный запор был

выявлен у 33,9% пожилых с преастицией и 41,7% – с астицией, аноректальные расстройства – у 25,8% и 67,7% пациентов соответственно (Arco S. et al., 2022).

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хронический запор – глобальная обременительная медико-социальная и экономическая проблема, оказывающая существенное негативное влияние на качество жизни, уровень которого, по данным исследований, сопоставим с таковым при воспалительных заболеваниях кишечника и патологии опорно-двигательного аппарата, а также сопровождается снижением производительности труда (Anderson P. et al., 2014; Peery A. et al., 2019; Sperber A. et al., 2021; Wald A. et al., 2007; Belsey J. et al., 2010; Sun S. et al., 2011).

Сообщается об ухудшении течения коморбидной патологии, повышенном риске кардиоваскулярных событий, колоректального рака (КРР) у пациентов с запорами (Шемеровский К.А., 2005; Talley N.J. et al., 2009; Salmoirago-Blotcher E. et al., 2011; Honkura K. et al., 2016). В когортном популяционном исследовании в 2004-2013 гг. в Дании у пациентов с хроническим запором были выявлены не только высокие риски развития венозных тромбозов (aHR 2,04; 95% CI 1,89-2,20), особенно мезентериальных вен (aHR 4,23; 95% CI 2,45-7,31), но и повышенный риск развития таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульт, облитерирующий эндартериит, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность (Sundbøll J. et al., 2020). В исследовании Шемеровского К.А. и соавт. (2015 г.) показано повышение риска КРР в 2,5 раза у пациентов на фоне брадиэнтерии и в качестве профилактики рекомендована нормализация стула.

В недавнем отчете о стоимости ведения пациентов с запорами в Великобритании было подсчитано, что 2 миллиона человек страдают от хронического запора, но каждый пятый не хочет говорить со своим врачом о своих симптомах (Cost of Constipation

Report, UK, 2019). В том же отчете указывается, что в период с 2017 по 2018 год почти 200 человек ежедневно госпитализировались в связи с хроническим запором, что соответствует >160 000 койко-дней в год, а затраты на лечение превысили 160 млн фунтов стерлингов, в том числе >70 миллионов на незапланированные госпитализации и >90 миллионов на слабительные.

Старение населения является неизбежным следствием демографической трансформации. Глобальная тенденция очевидна, и население в целом сейчас представляет собой стареющее общество. Мало того, что пожилое население велико и растет, также растет доля пожилых людей, страдающих хроническими заболеваниями, являющимися серьезной угрозой физическому здоровью и благополучию пожилых людей (Scott S.M. et al., 2021; Zheng C. et al., 2023). Запор является одним из распространенных хронических заболеваний пожилых людей, а влияние запора на качество жизни сравнимо с влиянием некоторых органических состояний, включая хроническую обструктивную болезнь легких, диабет и депрессию (Scott S.M. et al., 2021).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ «ЗАПОР» И «ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР»

Констипация (или запор) характеризуется затрудненным или нечастым отхождением стула, как правило, сопровождающимся натуживанием или ощущением неполного опорожнения кишечника. Запор может возникать на случайной/эпизодической основе (однократно или в периоде времени менее 1 недели) и часто проходит после самолечения, или на хронической основе (запоры беспокоят в периоде времени более 4 недель или, в соответствии с текущими консенсусными критериями, более 3 месяцев), когда требуется врачебное вмешательство или специализированная помощь (Camilleri M., et al., 2017; Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (2020 г.), запор – это удлинение интервалов между актами произвольной дефекации (≥ 72 часов), сопрово-

ждающееся, как правило, комплексом симптомов в виде изменения формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал – 1-й и 2-й типы по БШФК), ощущением неполного опорожнения кишки, необходимостью избыточного, нередко бесполезного, натуживания, а также приобретающего характер зависимости приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, трансанальное или трансвагинальное ручное пособие и т.п.) (Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

Нужно подчеркнуть, что не менее важным критерием запора считается изменение консистенции кала (Lacy В.Е., 2016; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020). В качестве инструмента описания клинической оценки параметров стула во всем мире используется Бристольская шкала формы кала (англ. BristolStoolFormScale) (БШФК; рис. 4), разработанная в 1997 году К. Хитоном и С. Д. Люисом в Бристольском университете (Lewis S.J., 1997). По БШФК запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками»). Время прохождения транзита по кишечнику наиболее сильно коррелирует с консистенцией стула. Данная шкала положена и в основу классификации СРК, в которой одним из клинических вариантов заболевания является констипационный вариант (СРК с преобладанием запоров).

Известно, что частота дефекации может различаться у здоровых взрослых, но чаще всего она составляет от трех дефекаций в день до трех дефекаций в неделю у обоих полов. Так, по данным крупнейшего исследования в США (4775 участников), 95% здоровых взрослых сообщили о частоте стула в пределах этого диапазона, что согласуется с результатами исследований в других странах (Fang X. et al., 2001; Mitsuhashi S. et al., 2018).

Сложности дефиниции и патогенеза констипации впервые нашли свое отражение в практических рекомендациях «Констипация: глобальная перспектива» Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, принятых в 2011 году (Lindberg G., 2011). В данном руководстве предложен каскадный подход к ведению пациентов с запорами, лечение которого остается сложной задачей.

Рисунок 4. Бристольская шкала формы кала (БШФК)



Хронический запор – гетерогенное расстройство, которое может быть обусловлено органическими изменениями кишечника и/или появляться вне связи с патологическими процессами в кишке (Vazquez Roque M., Bouras E.P., 2015).

Чаще всего хронический запор является результатом первичного нарушения – нарушения дефекации, кишечной перистальтики, дисфункции скоординированного сокращения мышц тазового дна во время дефекации (см. Глоссарий) в связи с изменениями функции кишечника из-за диетических факторов (таких как недостаточное потребление пищевых волокон), факторов образа жизни (например, отсутствие подвижности или малоподвижный образ жизни), нарушениями моторики толстой кишки или проблемами с ректальным опорожнением (Lacy B.E., 2016; Camilleri M. et al., 2017; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

Функциональный запор (или хронический идиопатический запор, или первичный запор) является хроническим функциональным желудочно-кишечным расстройством и очевидной физиологической аномалией, иных органических изменений в кишечнике при данном состоянии не определяется. Другим ФГИР с похожими симптомами, характерными для функционального запора, является синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3).

Вторичный хронический запор возникает в результате лечения, например, опиоидами или антигипертензивными средствами, вследствие наличия органических заболеваний, включая системные заболевания (такие как гипотиреоз или болезнь Паркинсона), или локальных изменений в толстой кишке (например, таких как рак толстой кишки или дивертикулярная болезнь) (Lacy B.E., 2016; Camilleri M. et al., 2017; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

После исключения соматической патологии, алиментарных запоров и девиаций образа жизни и поведения (систематическое подавление позывов на дефекацию, гиподинамия и др.), приема фармпрепаратов, наличия психических заболеваний как причин задержки дефекаций и в отсутствие беременности (гестационный запор) – запор считается первичным и относится к классу функциональных заболеваний (табл.1; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020).

Лекарственно-индуцированный запор является одним из частых неблагоприятных побочных эффектов применения различных препаратов, как рецептурных, так и безрецептурных. К факторам риска развития лекарственно-индуцированного запора относят наличие у пациента первичного или вторичного запора вследствие других причин: пожилой возраст, женский пол, одновременное назначение двух лекарственных средств и более, способных вызвать запор, продолжительность терапии лекарственными средствами, способными вызвать запор. В настоящее время отсутствуют точные данные о частоте лекарственно-индуцированных запоров. Наиболее изучена частота развития опиоид-индуцированных запоров – они встречаются у 17-67% пациентов онкологических клиник. Проблема лекарственно-индуцированных

запоров наиболее актуальна у пожилых пациентов, получающих нередко несколько лекарственных препаратов. Помимо указанных в табл. 1 препаратов, индуцировать констипацию способны: антибактериальные препараты (до 18%), диуретики (до 30%), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен – до 20%), противоопухолевые препараты (до 40%), бифосфонаты (до 27%) (Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков А.И., 2020).

Таблица 1. Основные причины вторичных запоров

Механическое препятствие прохождению каловых масс	Колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, анальные трещины, сдавление кишки снаружи, спаечные процессы и др.
Неврологические заболевания	Автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, опухоль спинного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, рассеянный склероз и др.
Эндокринные заболевания	Сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения электролитного обмена при заболеваниях надпочечников и др.
Психические расстройства	Эмоциональные расстройства, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, анорексия и др.
Системные заболевания соединительной ткани	Дерматомиозит, системная склеродермия и др.
Особенности питания	Низкое содержание в рационе пищевых волокон, употребление термически обработанной пищи, нарушение ритма питания (прием пищи 1-2 раза в день)
Прием медикаментов	Антидепрессанты, блокаторы Ca ²⁺ каналов, антихолинергические препараты, соединения железа, одновременное применение большого количества лекарственных препаратов и др.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Толстая кишка – отдел ЖКТ, начинающийся в илеоцекальном соединении и заканчивающийся прямой кишкой. Длина толстой кишки взрослого человека составляет примерно 130-160 см, диаметр которой постепенно сужается по направлению к дистальным отделам.

К физиологическим механизмам, обеспечивающим нормальную деятельность кишечника, относятся:

- Наличие содержимого в кишечнике, достаточного по количеству и качеству для стимуляции перистальтики;
- Наличие неповрежденного мышечного аппарата, внешней и собственной иннервации кишечника;
- Сохранность эндокринной и паракринной регуляции;
- Сохранность ортостатического и гастроколитического рефлексов;
- Нормальное координированное функционирование кишечника, анального сфинктера, мышц тазового дна;
- Отсутствие препятствий для перистальтики и продвижения каловых масс;
- Ректальная чувствительность.

Нарушение любого из перечисленных механизмов может привести к развитию нарушений дефекации (Bharucha et. al., 2020).

Истинные патофизиологические механизмы, приводящие к хроническим идиопатическим запорам, как полагают – вариabельны, неизвестны и в настоящее время активно изучаются. Нарушения моторики ЖКТ при функциональном запоре разнообразны по своей природе и переплетаются с многочисленными патофизиологическими механизмами, такими как нарушение перистальтики кишечника, дисфункция кишечного барьера, иммунная дисфункция кишечника, висцеральная гиперчувствительность, нарушенная или сниженная ректальная чувствительность, нарушение секреции ЖКТ, наличие и степень мальабсорбции желчных кислот, кишечная недостаточность, дисбиоз микробиоты и изменение нейрогуморальных взаимодействий по оси «кишечник – мозг».

Известно, что среднее время транзита через толстую кишку ~ 24 ч, в диапазоне от ~ 4 до 50 ч, что составляет 70-80% времени транзита по всей кишке (Nandhra G. et al., 2020). При этом множество факторов влияют на транзит кишечного содержимого: циркадианный ритм (усиление пропульсивных низкоамплитудных сокращений в утренние часы после пробуждения), режим и характер питания (усиление перистальтики в посттран-

диальный период), суточные колебания половых гормонов и др. (Furukawa Y. et al., 1994; Gonenne J. et al., 2006; Шемеровский К.А. и соавт., 2019). Рацион имеет одно из важнейших значений в функционировании ЖКТ – транзит кишечного содержимого напрямую связан с составом потребленных продуктов. Пищевые волокна растительного происхождения (растительная клетчатка), содержащаяся в злаках, фруктах, овощах и бобовой пище, увеличивают объем стула, ускоряют перистальтику ЖКТ и являются важнейшим источником энергии для жизнедеятельности и разнообразия кишечной микробиоты (de Vries J. et al., 2016; Gibson G. et al., 2017). При уменьшении количества пищевых волокон в питании транзит кишечного содержимого замедляется и у лиц, имеющих факторы, предрасполагающие к развитию запора, риск его возникновения многократно увеличивается.

Далее будут рассмотрены некоторые концептуальные положения развития функционального запора и дана краткая характеристика некоторым особенностям патофизиологии при данном состоянии.

Нарушение моторной и сенсомоторной функции толстой кишки

Двигательный паттерн толстой кишки представлен (Beery R.M.M., Chokshi R.V., 2014; Dinning P.G. et al., 2014; Corsetti M. et al., 2019; Scott S.M. et al., 2021):

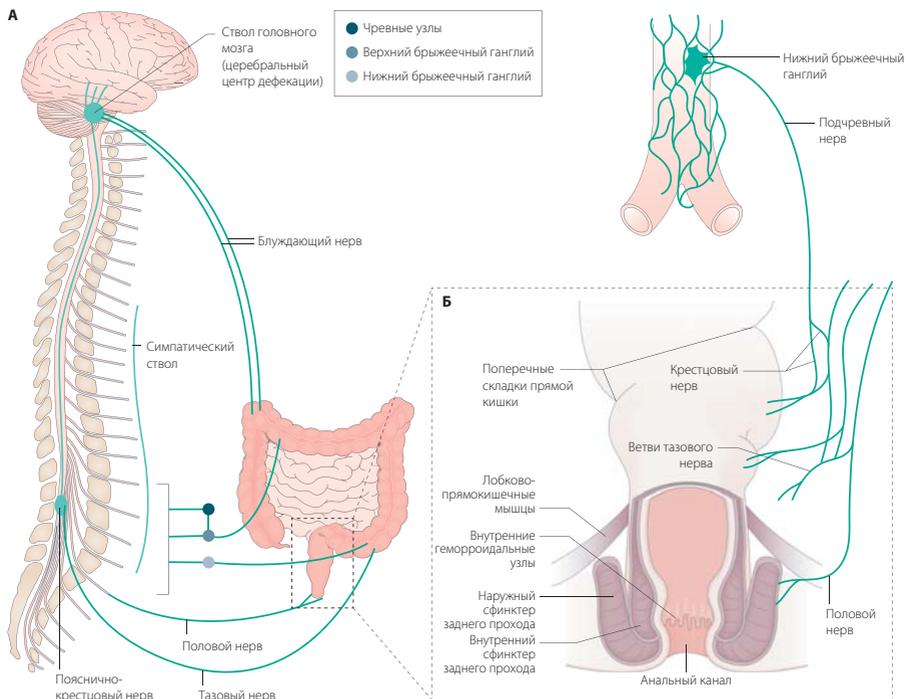
- низкоамплитудными сокращениями;
- скоординированными высокоамплитудными сокращениями – пропульсивный двигательный паттерн, связанный с движением каловых масс и дефекацией. Высокоамплитудные сокращения обычно возникают при пробуждении и после еды и отвечают за массовое продвижение содержимого в толстой кишке;
- медленными фазовыми сокращениями;
- циклическим моторным паттерном (сокращения на короткие расстояния с частотой 2-6 в минуту в ретроградном направлении в до и постпрандиальный период), который, как предполагается, помогает смешивать и контролировать поток контента внутри кишки.

При исследовании моторики толстой кишки с использованием манометрии высокого разрешения было показано, что для пациентов с констипацией и медленным транзитом характерна аномальная сократимость толстой кишки и, по сравнению со здоровыми взрослыми, у этих пациентов наблюдается снижение количества высокоамплитудных скоординированных сокращений и постпрандиального циклического моторного паттерна, повышение давления и синхронные волны давления в толстой кишке до и после приема пищи, предположительно, связанные с транспортом газа (Corsetti M. et al., 2019; Scott S.M. et al., 2021). У пациентов с запорами с нормальным транзитом или задержкой опорожнения дистального отдела толстой кишки нарушения двигательной активности остаются плохо описанными.

Сенсомоторная функция кишечника модулируется энтеральной нервной системой (внутренняя иннервация) под влиянием внешней нервной системы (симпатической, парасимпатической, центральной) и под влиянием нейротрансмиттеров, как стимулирующих (ацетилхолин, серотонин и др.), так и ингибирующих (оксид азота и др.) (рис. 5; Barnes N.M. et al., 2021; Heitmann P.T. et al., 2021). Норадреналин, высвобождаемый из симпатических постганглионарных проекций превертебральных ганглиев, действует на пресинаптические α_2 -адренорецепторы практически во всех миэнтеральных нервных окончаниях и вызывает пресинаптическое ингибирование высвобождения нейротрансмиттеров, тем самым уменьшая двигательную подвижность толстой кишки. Основные эфферентные связи симпатических путей связаны с мышечно-кишечными ганглиями, через которые ингибируются движения ЖКТ, с подслизистыми ганглиями, через которые ингибируется движение жидкости в просвет, и с интрамуральными артериями, которые сужаются в результате активности симпатических нервов. Наиболее плотная иннервация приходится на мышечно-кишечные ганглии в желудке и кишечнике, подслизистые ганглии тонкой и толстой кишки и интрамуральные артерии. Симпатическое влияние на миэнтеральное сплетение может быть опосредовано локальными рефлексамии кишечника, сигналами от миэнтеральных нейронов к превертебральным ганглиям,

а также обычными рефлексами центральной нервной системы. Постганглионарные (преэнтеральные) нейроны с телами клеток в превертебральных ганглиях обеспечивают плотную иннервацию миэнтеральных и подслизистых ганглиев. Симпатическая иннервация миэнтеральных ганглиев угнетает возбуждающие эффекты энтерических нейронов на мышцы кишечника, замедляя тем самым пассаж содержимого ЖКТ. Симпатические постганглионарные нейроны сокращают сфинктеры ЖКТ, что, как и иннервация миэнтеральных ганглиев, тормозит транзит содержимого (Furness J.B., 2014).

Рисунок 5. Нервно-мышечная анатомия толстой кишки (а) и прямой кишки (б), связанная с дефекацией (адаптировано из Heitmann P.T. et al., 2021)



Долихоколон – врожденная аномалия толстой кишки, представляющая собой удлинение всей ободочной кишки или одного из ее отделов. По данным литературы, риск запоров существенно

выше у пациентов с долихоколон (Осипенко М.Ф., 2005), но стоит отметить, что долихоколон ввиду высокого риска развития осложнений не относится к функциональной патологии кишечника (Raahave D. et al., 2009; Heredia D. et al., 2010; Southwell B., 2010; Оганезова И.А. и соавт., 2017).

В патофизиологическом процессе при функциональном запоре имеет место не только изменение моторики толстой кишки, но и изменение характера двунаправленной регуляции кишечной функции по оси «кишечник – мозг» (Mearin F. et al., 2016). Ось «кишечник – мозг» представляет собой двунаправленную систему нейрогуморальной связи между кишечником и мозгом, которая непрерывно передает гомеостатическую информацию о физиологическом состоянии организма в мозг через афферентные нервные (спинномозговые и блуждающие) и гуморальные «кишечник – мозг» пути (Van Oudenhove L. et al., 2016).

Нарушение эвакуаторной функции толстой кишки

Основными патофизиологическими механизмами, ответственными за эвакуаторную дисфункцию, считаются структурные или функциональные обструктивные явления, которые препятствуют изгнанию стула, хотя и структурные, и функциональные нарушения могут перекрываться.

Структурные изменения толстой кишки, создающие механический барьер для эвакуации (ректальная инвагинация высокой степени, энтероцеле, мегаректум и пр.), часто возникают как часть более глобального расстройства органов ЖКТ и тазового дна.

Функциональные эвакуаторные дисфункции, впервые описанные в середине 1980-х годов, часто связаны с притуплением ректальной чувствительности (РЧ), ректальной двигательной дисфункцией и измененной ректально-анальной рефлекторной активностью (например, небольшим анальным гипертонусом) (Yu T. et al., 2016; Jiang Y. et al., 2023). Поскольку чувствительность и моторика неразрывно связаны, изменение в одном домене может повлиять на другой. Функциональные эвакуаторные дисфункции характеризуются ректоанальной несогласованностью, проявляющейся парадоксальным произвольным сокращением или нарушением расслабления анального сфинктера и мускула-

туры тазового дна (в основном лобково-прямокишечной мышцы) и/или неадекватными брюшно-ректальными пропульсивными силами (Lunniss P.J. et al., 2009; Scott S.M. et al., 2021).

Нормальная дефекация требует сознательного ощущения ректального наполнения и позывов к дефекации. У пациентов с констипационным синдромом нарушение или снижение РЧ являются часто описываемым явлением. Этиопатогенез снижения РЧ у пациентов с запорами неясен.

Теории снижения РЧ при запорах включают:

- *нарушение афферентного пути*, например из-за повреждения тазового нерва или травмы спинного мозга;
- *изменение биомеханики стенки прямой кишки*, в том числе поведенческое невнимание к дефекации. Сознательное отвлечение внимания от ректальных ощущений или привычное подавление позывов к дефекации способствует нарушению позыва, что в свою очередь может привести к эвакуаторной дисфункции, обструкции и вторичной дилатации прямой кишки.
- *снижение РЧ, связанное со старением*: в исследовании Jiang Y. et al. (2023) пациенты со снижением РЧ были старше, возраст положительно коррелировал с пороговыми ректальной гипочувствительности. Возрастные нарушения механорецепторов стенки прямой кишки и афферентных нервов таза могут играть роль в этой взаимосвязи.

Обсервационные исследования показывают, что снижение РЧ обнаруживается у 60% пациентов с запорами, у 10% пациентов с недержанием кала и у 27% пациентов, имеющих оба симптома (Goyal O. et al., 2019). В крупнейшем опубликованном на сегодняшний день исследовании (2876 пациентов) у 25% пациентов с хроническим идиопатическим запором была обнаружена сниженная РЧ, при этом существовала линейная зависимость между числом повышенных сенсорных порогов, растяжением прямой кишки и тяжестью запоров (Vollebregt P.F. et al., 2021).

Особенности запоров в пожилом возрасте

В пожилом возрасте патофизиология запоров несколько изменяется. В процессе старения меняется физиология толстой

кишки – у пожилых людей утрачивается до 40% кишечных нейронов и увеличивается количество коллагена в дистальных отделах толстой кишки, снижается давление анального сфинктера, тонус мышц тазового дна, РЧ, увеличивается порог появления позывов к дефекации. Возраст-ассоциированные изменения кишечного микробиома также могут рассматриваться как дополнительный фактор риска формирования констипации (McCrea G.L. et al., 2014).

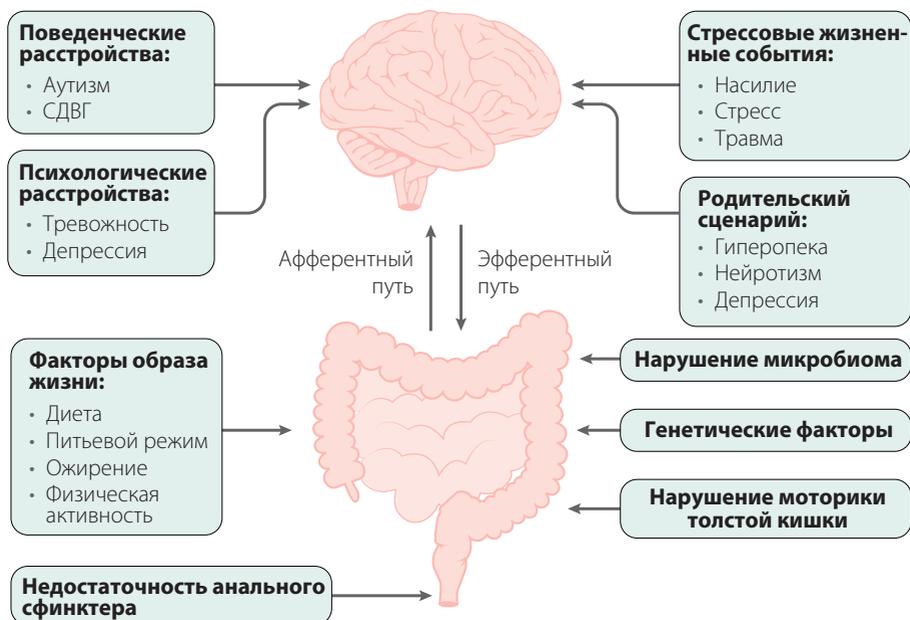
Концепция биопсихосоциальной модели функциональных гастроинтестинальных расстройств и функционального запора

При функциональном запоре и СРК с запорами ведущей концепцией развития этих патологических состояний является общепринятая биопсихосоциальная модель патогенеза функциональных расстройств (рис. 6; Engel G.L., 1977). Общепризнано, что ФГИР являются результатом сложных и реципрокных взаимодействий между биологическими, психологическими и социальными факторами, а не линейными монопричинными этиопатогенетическими процессами (Van Oudenhove L. et al., 2016). В рекомендациях «Римские критерии IV» данная модель дополняется введением определения «*расстройства взаимодействия ЖКТ и головного мозга*» (disorders of gut-brain interaction), которое подчеркивает мультидетерминированный характер патофизиологических процессов по оси «кишечник – мозг» (Drossman D.A., Hasler W.L., 2016; Mukhtar K. et al., 2019).

К факторам, ассоциированным с функционированием кишечника, относятся психосоциальные, поведенческие особенности, стрессовые события, детский опыт, генетические факторы, изменения микробиома, иммунной системы и моторики ЖКТ и др. (рис. 6; Drossman D.A., Hasler W.L., 2016; Vriesman M.H. et al., 2020). Взаимодействие этих факторов реализуется по эфферентному и афферентному пути коммуникационной двусторонней оси «кишечник – мозг» посредством нейромедиаторов (серотонин и др.). Происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нисходящих модуляторных путей, которые влияют на моторику ЖКТ и афферентную передачу висцеральных

сигналов (рис. 6; Mayer E.A., Tillisch K., 2011; Kano M. et al., 2017; Camilleri M., 2017; Clevers E. et al., 2020; Пушкина А.В. и соавт., 2022). На энтеральную нервную систему также влияют как внешние, так и локальные симпатические и парасимпатические эфферентные сигналы, о которых было сказано выше.

Рисунок 6. Биопсихосоциальная модель функционального желудочно-кишечного расстройства (адаптировано из Vriesman M.H. et al., 2020)



Механизмы, посредством которых парасимпатические эфферентные проекции влияют на подвижность кишечника, до сих пор не ясны, огромные подмножества ганглиев и нейронов, по-видимому, получают внешний парасимпатический сигнал. Однако парасимпатический эфферентный путь оказывает прокинетиическое влияние на моторику толстой кишки и представляет собой первичный нервный путь, по которому дефекация управляется центральной нервной системой.

Признание взаимодействия между мозгом и микробиотой привело к расширению оси (с добавлением третьего компонента – микробиоты): ось «микробиота – кишечник – мозг» (Mayer E.A., 2011; Ситкин С.И., 2014).

Нарушения микробиоты кишечника при хроническом запоре

Микробиота кишечника играет важную роль в патофизиологии запоров, взаимодействуя с иммунной системой, энтеральной нервной системой, центральной нервной системой и обладая способностью изменять секреторные процессы в кишечнике и гормональный фон (Pan R. et al., 2022).

Дисбиоз кишечника у больных с запорами характеризуется сниженной относительной численностью лактат- и бутират-продуцирующих бактерий и повышенной концентрацией потенциально патогенных метаногенов. Видовое разнообразие микробиоты у пациентов с запорами ниже, чем у здоровых, и сопровождается сниженными уровнями *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и повышенными уровнями сероводород-продуцирующих бактерий семейства *Desulfovibrionaceae*, а также метаногенных архей. Уровни бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia intestinalis*, были значительно снижены у пациентов с функциональным запором (Pan R. et al., 2022). Другие исследования продемонстрировали значимые изменения представленности бактериоидов (*Bacteroides*, *Alistipes*, *Butyricimonas* и *Parabacteroides*), бутират-продуцирующих бактерий (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Butyricoccus*, *Ruminococcaceae*), а также *Blautia*, *Escherichia–Shigella*, *Klebsiella* (Wang J. et al., 2023).

Ведущим патогенетическим механизмом, связанным с дисбиозом кишечника при хроническом запоре, могут быть нарушения микробного метаболизма (так называемый метаболический дисбиоз), характеризующиеся изменениями продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), метана, сероводорода, метаболитов триптофана, а также нарушением биотрансформации желчных кислот (Ситкин С.И. и соавт., 2015; Zhuang M. et al., 2019; Wang J.K. et al., 2021).

Пациенты с разными фенотипами хронического запора имеют разные характеристики дисбиоза. У пациентов с медленным транзитом наблюдалось снижение численности *Bacteroidaceae* и повышение численности *Peptostreptococcaceae*, *Christensenellaceae* и *Clostridiaceae* по сравнению с пациентами с запором с нор-

мальным транзитом. Относительная численность *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* была выше при диссинергической дефекации, чем у пациентов с хроническим запором без таковой. Дисбиотические изменения микробиоты у пациентов с запорами были связаны с проявлениями депрессии, нарушениями сна и недостаточным потреблением овощей, являющихся важным источником пищевых волокон (Yu T. et al., 2023). Роль микробиоты и микробного метаболизма в патогенезе различных подтипов запоров обсуждается ниже (см. раздел «Фенотипы функционального запора»).

Согласно современным представлениям, микробиом кишечника обладает значительным потенциалом в качестве потенциального источника биомаркеров и терапевтических инструментов при хронических запорах (Pan R. et al., 2022).

Психосоматические аспекты запора

Психические расстройства часто ассоциированы с констипационным синдромом. У пациентов с хроническим запором чаще выявляются аффективные расстройства – главным образом депрессия различной глубины и структуры. При депрессии наблюдается игнорирование позывов к дефекации (при ощущении крайней усталости) и притупление позывов (при захваченности пациента мыслями депрессивно-ипохондрического содержания). Полное равнодушие, неприязнь или отвращение к еде (психогенная анорексия) значительно снижают возможность нормального перистальтического процесса. Депрессия осложняет течение запора, ухудшает клиническую картину, ведет к увеличению числа обращений за медицинской помощью. В генезе запоров может иметь значение самоограничение в количестве выпиваемой жидкости, а также боязнь натуживания у больных кардиофобией. При проведении кросс-секционного исследования с участием 3362 взрослых респондентов (от 18 до 55 лет) было установлено, что депрессия является значимым фактором риска развития запора, повышая вероятность его развития в 1,69 раз, при этом для мужчин коэффициент составляет 2,28, а для женщин – 1,55 (Adibi P. et al., 2022). В исследовании Shatri H. и соавт. у пациентов с функциональным запором при-

знаки депрессии выявили в 73% случаев, при этом 16,4% – легкая депрессия, 17,8% – умеренная депрессия, 28,8% – тяжелая депрессия (Shatri H. et al., 2023).

В исследовании Hosseinzadeh S. и соавт. тревожные и депрессивные расстройства были выявлены при скринировании пациентов с функциональным запором в 33,3% и 22,2% случаев по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; см. Глоссарий) и 33,3% и 31,5% случаев, соответственно, по опроснику MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview (Мини-международное нейropsихиатрическое интервью; см. Глоссарий) (Hosseinzadeh S. et al., 2011). Интересным представляется тот факт, что состав кишечной микробиоты достоверно различался у пациентов с признаками депрессии и без таковых ($p=0,034$). В работах других авторов демонстрируется прямая зависимость между выраженностью симптомов депрессии и тревоги и тяжестью запора, что закономерно коррелирует со снижением качества жизни пациентов (Liang J. et al., 2022; Ballou S. et al., 2019).

Следует отметить, что относительная численность ряда представителей микробиоты кишечника значимо коррелировала с симптомами запора, тревогой и депрессией. Согласно анализу LEfSe, представленность *Peptoniphilus* и *Geobacter* у лиц без депрессии и тревоги была повышена, относительная численность *Pseudoramibacter-Eubacterium* и *Candidatus-Solibacter* в группе депрессии была снижена, а относительная численность *Bacteroides* и *Paraprevotella* в группе тревоги повышена. Кроме того, *Aqicella* и *Limnohabitans* отрицательно коррелировали с симптомами запора, тревогой и депрессией (Liang J. et al., 2022). С точки зрения оси «микробиом – кишечник – мозг», серия исследований показала, что дети и взрослые с функциональным запором переживают больше негативных событий и обычно имеют ненормальное психическое состояние по сравнению со здоровыми людьми, предполагая, что психологические факторы, специфические психологические черты (тревога и депрессия), а стрессовые жизненные события могут способствовать функциональному запору, вызывая дисфункцию кишечника (Rajindrajith S. et al., 2010).

Интересно, что исследования с использованием функциональной МРТ также показали, что у пациентов с функциональным запором наблюдались различные паттерны обработки мозгом в ответ на растяжение прямой кишки по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (Mugie S.M. et al., 2018).

Эти данные подтверждают роль микробиоты кишечника во взаимосвязи между хроническим запором и эмоциональными расстройствами и открывают возможные перспективы микробиом-модулирующей терапии у таких пациентов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям (Ивашкин В.Т. и соавт., 2020) *запоры классифицируются* на:

- первичный (функциональный) запор – заболевание функциональной природы, при котором отсутствуют органические (структурные) изменения. *По фенотипу первичного запора классифицируют:*
 - нарушения ректальной эвакуации (диссинергическая дефекация)
 - запор с медленным транзитом
 - запор с нормальным транзитом (идиопатический запор)
 - смешанный подтип
- вторичный запор – симптом, который служит проявлением другого заболевания, обусловленный изменением физиологических функций кишечника и физиологических основ акта дефекации под воздействием этих этиологических факторов (табл. 1)

С точки зрения *продолжительности симптомов* принято выделять:

- острый запор, длительность которого не превышает семи суток;
- хронический запор, при котором продолжительность симптоматики превышает три месяца (Camilleri M., 2017).

Также целесообразно выделять **стадии течения** (или степени компенсации) запора:

- компенсированный – задержка стула до 3-4 дней с сохранением позывов на дефекацию, отсутствием боли и вздутия живота, запоры корригируются диетой;
- субкомпенсированный – отсутствие стула 5-10 дней, дефекация после приема слабительных препаратов, могут присутствовать боли и вздутие живота;
- декомпенсированный – отсутствие стула (более 10 дней) и позывов на дефекацию, больного беспокоят боли в животе и вздутие живота, каловая интоксикация, запоры устраняются только после сифонной клизмы.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР

В настоящее время общепризнаны системные классификации и диагностические критерии ФГИР, опубликованные в *Римских критериях IV пересмотра* (Drossman D.A., Hasler W.L., 2016).

По классификации в последней редакции международного консенсуса «Римские критерии IV» (2016 г.) к функциональным расстройствам кишечника с констипацией относятся функциональный запор и СРК-3 (Drossman D.A., Hasler W.L., 2016; табл. 2).

Таблица 2. Классификация функциональных расстройств кишечника согласно Римским критериям IV пересмотра

С. Расстройства кишечника	
С1. Синдром раздраженного кишечника	С2. Функциональный запор
СРК с преобладанием запоров	С3. Функциональная диарея
СРК с преобладанием диареи	С4. Функциональное вздутие
СРК со смешанным стулом	С5. Неуточненное функциональное расстройство кишечника
СРК неклассифицируемый	С6. Запор, вызванный опиоидами

Функциональный запор и СРК-3 в соответствии с Римской системой классификации рассматриваются как отдельные нозологические формы ФГИР (Longstreth G.F. et al., 2006). В соответствии с диагностическими Римскими критериями в качестве основного признака для различия указанных состояний как отдельных расстройств необходимо наличие у пациента с СРК-3 боли в животе

или дискомфорта, что не является критерием для функционального запора. Это подразумевает, таким образом, разные патофизиологические механизмы и потребность в разных подходах к лечению. В индийском исследовании в 2019 г. было показано, что по сравнению с пациентами с СРК-3 пациенты с функциональным запором были старше, имели более редкую частоту стула в неделю, более высокую частоту натуживания, более частое ощущение неполной эвакуации, более высокую частоту пропульсивного расстройства (а не диссинергическую дефекацию) и более высокую распространенность ректальной гипочувствительности (Goyal O. et al., 2019).

Однако в последнее время появились данные, свидетельствующие о некоторой степени совпадения между функциональным запором и СРК-3 и отсутствием стабильности в любом из данных диагнозов во время наблюдения за пациентом. Одним из немногих лонгитюдных исследований, в которых была предпринята попытка определить стабильность симптомов ФГИР при СРК-3 и функциональном запоре, было популяционное исследование их естественной истории, проведенное Halder et al., в котором описывается высокая скорость «оборота» симптомов у пациентов с указанными ФГИР: полученные результаты исследования показали, что почти равные доли испытуемых с СРК-3 при последующем наблюдении стали соответствовать функциональному запору и наоборот (Halder S.L. et al., 2007). Авторами исследования также были получены результаты, что в то время, как пациенты с СРК-3 сообщают о более частой боли или дискомфорте, чем пациенты с функциональным запором, 44% пациентов, отвечающих только критериям функционального запора, также сообщают об абдоминальной боли или дискомфорте. Более того, пациенты с СРК-3, как это ни парадоксально, сообщают о более тяжелых запорах, чем пациенты с функциональным запором. Это позволяет предположить, что и СРК, и функциональный запор не являются полностью отдельными состояниями. Но, хотя и была высказана идея о связи между СРК-3 и функциональным запором, которые могут являться разными подтипами в рамках одного и того же расстройства, данный вопрос на настоящий момент до конца не изучен (Suares N.C., Ford A.C., 2011).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ДЕФЕКАЦИИ – ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА И СРК С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ

1. Пациент должен удовлетворять диагностическим критериям функционального запора и/или СРК с преобладанием запоров.
2. При повторных попытках дефекации должны быть признаки нарушения эвакуации, о чем свидетельствуют 2 из следующих 3 тестов:
 - a) признаки неполного опорожнения (по результатам баллонного теста или методов визуализации);
 - b) нарушение сокращения мышц тазового дна (анального сфинктера, пуборектальной петли) или снижение давления сфинктера менее чем на 20% (по результатам манометрии);
 - c) нарушения пропульсивной моторики (Drossman D.A., Hasler W.L., 2016).

Таблица 3. Диагностические критерии ROME IV для функционального запора с нормальным транзитом и синдрома раздраженного кишечника с запором

Наличие ≥2 признаков не менее чем в течение 3 месяцев за последние 6 месяцев	
Функциональный запор	СРК с запором
Симптомы в течение ≥6 месяцев, из них ≥2 присутствуют при 25% дефекаций в течение последних 3 месяцев	Симптомы >3 дней в месяц за последние 3 месяца
<ul style="list-style-type: none"> • Менее 3 спонтанных дефекаций в неделю • Натуживание >25% дефекаций • Ощущение препятствия в аноректальной области >25% дефекаций • Необходимость ручного пособия >25% дефекаций <p style="text-align: center;">+</p> Потребность в слабительных	Рецидивирующая боль в животе ≥1 раза в неделю, связанная с ≥2 из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • дефекацией • изменением частоты • консистенцией стула
Стул 1-го и 2-го типа по БШФК – >25% дефекаций	

Дифференцирующим клиническим признаком при функциональном запоре и СРК-3 является наличие/отсутствие абдоминальной боли (Drossman D.A., Hasler W.L., 2016; Schmulson M.J., Drossman DA., 2017; табл. 3).

ФЕНОТИПЫ

ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Запор, с учетом патофизиологических механизмов его развития, подразделяют на четыре основные группы (фенотипа) в зависимости от скорости и типа транзита содержимого по кишечнику, а также с учетом состояния мышц тазового дна.

Нарушения ректальной эвакуации: диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле (см. Глоссарий; рис. 10-12).

Диссинергическая дефекация является наиболее распространенным типом нарушений ректальной эвакуации и вторым по частоте выявляемым фенотипом среди хронического идиопатического запора. Диссинергическая дефекация в основном развивается из-за дисфункции тазового дна во время дефекации, такой как снижение ректальной пропульсивной силы и/или повышенное сопротивление эвакуации. Большинство пациентов не могут координировать мышцы брюшного пресса, прямой кишки, анального отверстия и тазового дна во время попытки дефекации. И эта дискоординация проявляется в виде парадоксального анального сокращения, неадекватной анальной релаксации или нарушения ректальной или брюшной движущей силы (Rao S.S. et al., 2004). У некоторых пациентов диссинергическая дефекация может быть не только локорегионарным расстройством. Примерно у 1/3 этих пациентов наблюдается задержка опорожнения желудка, а у 2/3 – ректальная гипочувствительность (Rao et al., 2004), что позволяет предположить, что нарушение регуляции оси «мозг – кишка» может играть роль в развитии диссинергии. В отличие от диссинергической дефекации, патофизиоло-

гия других нарушений эвакуации, таких как ректоцеле, синдром нисходящей промежности и инвагинация прямой кишки, более плохо изучена.

Запор с замедленным транзитом: представляет собой тяжелое нарушение моторики, которое в большинстве случаев имеет неизвестную этиологию. У некоторых пациентов симптомы возникают de novo в детстве, при мегаколоне, связанном с болезнью Гиршпрунга, при болезни Шагаса, при хроническом идиопатическом мегаколоне и мегаколоне, ассоциированном с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (Lembo A., Camilleri M., 2003; Белоусова Е.А., 2010; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Лазебник Л.Б. и соавт., 2020), но у части пациентов они проявляются в более позднем возрасте, в том числе после операций на органах малого таза или после родов. Сенсомоторная дисфункция толстой кишки при данном фенотипе в первую очередь обусловлена сокращением внутренних нервов толстой кишки и интерстициальных клеток Кахаля, изменениями сигналов между центральной нервной системой (ЦНС) и энтеральной нервной системой (ЭНС) и нарушением гладкой мускулатуры.

Запоры с медленным транзитом чаще встречаются у женщин, начинаются с раннего возраста, отличаются упорным течением и характеризуются снижением пропульсивной активности кишечника, снижением желудочно-ободочного рефлекса в ответ на прием пищи, нечувствительностью к растяжению фекальными массами прямой кишки. Причиной медленного транзита служат механические, структурные, кортико-висцеральные влияния метаболические и др. на толстую кишку (Парфенов А.И. и соавт., 2016; Пасечников В.Д. 2003; Lyford G.L. et al., 2002). Полагают также, что запор с медленным транзитом связан с аномалиями в перистальтических цепях кишечника из-за нарушений внешнего парасимпатического или энтерального нервного контроля (Knowles C.H. et al., 2001). Образцы колэктомии от пациентов с запорами с медленным транзитом также показывают пантолстокишечное уменьшение объема интерстициальных клеток Кахаля (ICC), кишечных стимулирующих клеток, по всей толстой кишке (Lyford G.L. et al., 2002).

Микробиота толстой кишки также может играть важную роль в патофизиологии запоров с медленным транзитом. Роль микробиоты в функционировании толстой кишки несомненна и представляет собой привлекательную терапевтическую мишень (Dimidi E. et al., 2014; Pittayanon R. et al., 2019). В последние годы показано, что транзит по толстой кишке и непосредственно консистенция стула взаимосвязаны с микрофлорой ЖКТ (Kashyap P. et al., 2013; Roager H. et al., 2016; Vandeputte D. et al., 2016). Микробиота и продукты ее метаболизма участвуют в модулировании перистальтики толстой кишки, секреции и абсорбции (Zhang S. et al., 2021). По данным литературы, замедленный транзит у пациентов с запорами может быть связан с метаболическими изменениями в толстой кишке (по пути от ферментации углеводов к катаболизму белков), снижением концентрации КЖК и увеличением содержания метаногенов (Lewis S., Heaton K.W., 1997; Lee K. et al., 2013; Tottey W. et al., 2017; Wolf P. et al., 2017). В нескольких исследованиях изучались изменения в составе микробиоты кишечника и возможные микробные механизмы, связанные с функциональным запором, особенно несколько кишечных метаболитов и гормонов, включая КЖК, вторичные желчные кислоты, метан и 5-гидрокситриптамин (5-НТ) (Wang J.K. et al., 2021). Эти метаболиты могут влиять на перистальтику кишечника и секрецию у пациентов с функциональным запором посредством активации соответствующих рецепторов, распределенных в некоторых энтероэндокринных клетках, энтерохромоаффинных клетках и нейрональных клетках, для синтеза и высвобождения биоактивных соединений, таких как пептиды и нейротрансмиттеры. Однако в настоящее время неясно, как взаимодействуют эти метаболиты между собой. Более того, полагают, что и другие побочные продукты ферментации, такие как спирты, кетоны и альдегиды, также могут влиять на перистальтику кишечника (Choi C.H., Chang S.K., 2016).

Бактериальная ферментация пищевых волокон в основном происходит в толстой кишке, что приводит к образованию газообразного водорода. Большая часть газообразного водорода утилизируется в результате метаболизма микробиотой

толстой кишки, преимущественно с помощью сульфатредуцирующих бактерий или метаногенной флоры (Pimental M. et al., 2012). Показано, что как у детей, так и у взрослых пациентов с медленно-транзитными запорами наблюдается повышение частоты выявления метаногенной флоры и продукции метана (75% взрослых пациентов по сравнению с 28% в здоровой группе контроля) (Attaluri A. et al., 2010). Хотя следует отметить, что в упомянутом исследовании у пациентов с запорами и нормальным транзитом также была отмечена более высокая частота выявления метаногенной флоры по сравнению со здоровым контролем, но в меньшей степени, чем у пациентов с медленным транзитом.

Хронический идиопатический запор: запор с нормальным транзитом (по сути обычный функциональный транзиторный запор).

Самая большая группа пациентов с первичным хроническим запором не имеет признаков ни медленного транзита толстой кишки, ни диссинергической дефекации; эти пациенты классифицируются как пациенты с запором с нормальным транзитом. Пациенты с данным фенотипом имеют только субъективные симптомы запора и точная патофизиология состояния неизвестна.

Запор с нормальным транзитом характеризуется наличием таких симптомов, как чувство неполного опорожнения, длительное натуживание, вздутие живота (World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Constipation; 2007; Nullens S. et al., 2012). Запоры с нормальным транзитом чаще других связаны с психосоциальным стрессом, и для пациентов этой группы нередко характерно формирование особой привычки – сдерживать позывы на дефекацию, что приводит к замедлению кишечной эвакуации и в дальнейшем перерастяжению прямой кишки и появлению запоров.

Диагностика нормально-транзитного запора требует наличия определенных критериев в течение последних 3 месяцев с появлением симптомов за период более 6 месяцев до постановки диагноза (Mearin F. et al., 2016).

РИМСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ IV ДЛЯ ЗАПОРОВ ПРИ НОРМАЛЬНОМ КИШЕЧНОМ ТРАНЗИТЕ

- Наличие ≥ 2 из следующих критериев:
 - натуживание во время $>25\%$ дефекаций;
 - БШФК – типы 1 и 2 для $>25\%$ дефекаций;
 - ощущение неполного опорожнения при $>25\%$ дефекаций;
 - ощущение аноректальной обструкции или закупорки при $>25\%$ дефекаций;
 - ручные маневры для облегчения $>25\%$ дефекаций (например, необходимость цифровых манипуляций или поддержки тазового дна);
 - менее трех спонтанных дефекаций в неделю.
- Без применения слабительных средств жидкий стул присутствует редко.
- Недостаточные критерии синдрома раздраженного кишечника.

Смешанный тип: подтипы функционального запора могут перекрывать друг друга. Данный факт усложняет понимание патофизиологии запоров.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ЗАПОРЕ И СРК С ЗАПОРОМ

Наиболее частыми симптомами у пациентов с функциональным запором являются урежение стула (реже трех дефекаций в неделю), наличие чувства неполного опорожнения кишечника, появление боли в анальной области, натуживания и/или затруднения во время дефекации со скудным выделением плотного кала по типу «овечьего» или в виде комочков твердой консистенции (тип 1, 2 по БШФК; табл. 1). Симптом натуживания, иногда безрезультатного, часто интенсивного и длительного – это один из ключевых симптомов у пациентов с запорами.

Как указывалось выше, болевой абдоминальный синдром может присутствовать при функциональных запорах, но не является облигатным, как при СРК-3. У пациентов с запором имеется сочетание обоих заболеваний: до 90% пациентов с СРК-3 имеют симптомы функционального запора, а 44% пациентов с функциональным запором – СРК-3 (Bharucha A. et al., 2018). Римские критерии призывают рассматривать пациентов с перекрестом обоих заболеваний как СРК-3. Однако некоторые исследователи предлагают разделять пациентов по симптомам: наличие запора без болевого синдрома / минимальными жалобами и пациенты с выраженной или умеренной болью в животе, так как последние чаще сообщают о плохом общем самочувствии и значительном снижении качества жизни.

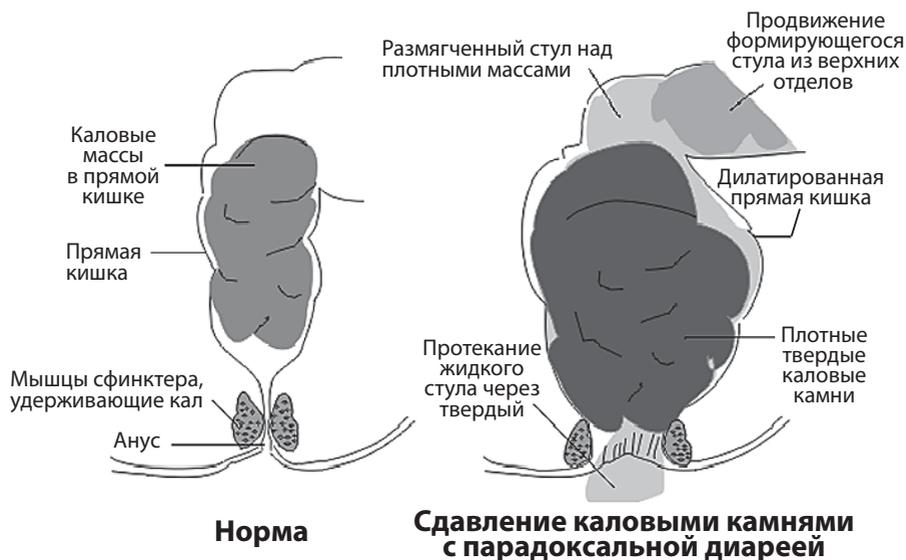
При жалобах на ощущение «закупорки» заднего прохода во время дефекации и необходимость в ручном пособии, а также неполное опорожнение кишечника после дефекации высока вероятность развития у пациента расстройства дефекации. При тяжелых случаях диссинергической дефекации пациенты испытывают затруднение во время дефекации даже при мягком и жидком стуле.

У некоторых пациентов с функциональным запором при приеме слабительных препаратов, в частности стимулирующих, возникает чередование запоров и поносов на фоне болевого абдоминального синдрома, что зачастую неправильно расценивается клиницистами как СРК (Guilera M. et al., 2005). Более того, формирование плотных каловых масс может сопровождаться гиперсекрецией толстой кишки, что приводит к так называемой «парадоксальной» диарее и даже недержанию жидкого стула (рис. 7).

Помимо нарушения стула и болевого синдрома, функциональный запор и СРК-3 у пациентов нередко сопровождаются такими симптомами, как вздутие живота, абдоминальное растяжение и дискомфорт, которые могут быть частично связаны с задержкой стула (Bharucha A. et al., 2016). Следует отметить, что пациенты могут описывать симптомы, выходящие за рамки Римских критериев или критериев НОГР, например такие, как боль во время дефекации или длительное нахождение в туалете без дефекации,

что подтверждает различия в восприятии констипации между населением в целом и врачебным сообществом. Во многих случаях эти жалобы могут превалировать над запором, вызывая наибольший дискомфорт для пациента. К другим соматическим симптомам относят повышенную утомляемость, слабость, фибромиалгию и психосоциальный дистресс (Houghton L. et al., 2011). Сопутствующие функциональные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ, нарушения мочеиспускания (нейрогенный мочевой пузырь) в большей степени выявляются у пациентов с СРК-3, чем при функциональном запоре (Bouchoucha M. et al., 2018).

Рисунок 7. Парадоксальная диарея у пациентов с функциональным запором (адаптировано из Constipation: Information for adults. Western Sydney University. URL: www.westernsydney.edu.au/_data/assets/pdf_file/0007/874015/Constipation.pdf)



У пациентов с функциональным запором, особенно у пожилых людей, из-за изменений в питании и образе жизни, а также психологических и социальных факторов, вызванных увеличением возраста, требуется также оценивать психоэмоциональное состояние для решения вопроса о психотерапевтической поддержке или назначения соответствующей терапии.

ДИАГНОСТИКА

Согласно действующим клиническим рекомендациям по запору Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России» (АКР) от 2021 диагноз «запор» устанавливается при наличии одного из следующих критериев:

- обнаружение у пациентов изменения консистенции кала по БШФК, соответствующей 1-му и 2-му типам консистенции стула;
- обнаружение при глубокой пальпации живота расширенной сигмовидной кишки плотной консистенции;
- обнаружение замедления транзита по сравнению с референсными показателями при проведении рентгеновского контроля прохождения содержимого по толстой кишке с помощью рентгеноконтрастных маркеров;
- увеличение времени изгнания баллона по сравнению с референсными значениями при проведении теста изгнания баллона;
- обнаружение нарушений тонуса аноректального мышечного комплекса и отсутствия координированности сокращений прямой кишки и сфинктеров ануса при проведении аноректальной манометрии (у пациента с болезнью Гиршпрунга и мегаколоном) (Клинические рекомендации, 2021).

Диагноз «функциональный запор» и «синдром раздраженного кишечника с запорами» устанавливается в соответствии клинической симптоматики с Римскими критериями IV пересмотра (табл. 4) и после исключения вторичных запоров (табл. 1). Стоит учитывать, что нередко наблюдается переход от функционального запора к СРК с преобладанием запоров и наоборот.

Обследование больных с хроническим запором поэтапное, обследование и лечение пациентов с хроническим запором должно проводиться в полном объеме по алгоритмам, представленным на рис. 16, 17 и 18.

Одно из первостепенных значений в постановке диагноза «запор» имеет тщательный сбор жалоб и анамнеза (рис. 8; Eliwa S., Mahmoud S.H., 2019).

В процессе расспроса устанавливается количество актов дефекации в течение недели, определяется консистенция кала (оформленный кал или в виде комочков твердой консистенции), уточняется качество дефекации (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении, необходимость дополнительного натуживания, чувство неполного опорожнения кишечника, использование мануальных манипуляций для совершения дефекации). При выявлении жалоб детализируется время их появления, факторы, их провоцирующие и купирующие; в случае болевого синдрома уточняется локализация, интенсивность и иррадиация, наличие в ночное время.

Для объективизации консистенции и формы кала врачу целесообразно пользоваться БШФК (рис. 4). При запоре характерно изменение формы и консистенции по 1-2 типу по БШФК, что обусловлено снижением процентного содержания воды в кале (<60%). Кроме специфических симптомов обращают внимание на наличие диспепсических симптомов и других жалоб со стороны пищеварительной системы.

Пристальное внимание уделяется сбору лекарственного анамнеза, перенесенным и сопутствующим заболеваниям, оперативным вмешательствам (особенно со стороны органов малого таза), отягощенной наследственности; подробно собирается урологический, гинекологический анамнез (важен факт родов, осложненное течение). Уточняется необходимость у пациента в применении слабительных средств, клизм, возможно, других методов и способов облегчения акта дефекации.

Обязательна детальная оценка факторов образа жизни, таких как питание, питьевой режим, физическая активность, психоповеденческие особенности, привычные интоксикации и др. (рис. 8; Duan Z., Zeng R., 2020). Поскольку хронический запор является распространенным физическим и психологическим состоянием, оценка качества жизни также становится все более важной в качестве психосоциального показателя для диагностики и лечения хронического запора и оценки эффективности. Для оценки качества жизни у взрослых пациентов с запорами может быть использован опросник «The Patient Assessment of

Constipation Quality of Life (PAC-QOL)» (Оценка качества жизни пациентов с запорами (PAC-QOL). Валидизационные исследования опросника были проведены в США, Европе, Канаде и Австралии (Marquis P. et al., 2005), но ему, с нашей точки зрения, не хватает специфичности и чувствительности к возрасту. В России данный опросник не валидизирован. В настоящее время в мире, особенно в азиатских странах, проводятся многочисленные исследования для разработки универсальной шкалы оценки качества жизни пациентов с запорами с акцентом именно на возраст, культурные привычки и образ жизни населения.

С целью оценки психоэмоционального статуса возможно использование Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale), опросника MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview (Мини-международное нейropsихиатрическое интервью), опросник Спилбегера–Ханина и др.

Рисунок 8. Особенности сбора анамнеза у пациентов с хроническим запором



Далее следует исключить так называемые симптомы «тревоги» или «красные флаги», указывающие на наличие органической патологии (Drossman D.A., Hasler W.L., 2016; табл. 4).

Таблица 4. Симптомы тревоги у пациентов с запором

Красные флаги	
Клинические	Лабораторные
Пациент ≥ 50 лет без ранее выполненного скрининга КРР	Железодефицитная анемия в анализах крови
Недавнее изменение характера дефекации	
Немотивированное снижение массы тела	Положительный результат кала на скрытую кровь иммунохимическим методом
Семейный анамнез КРР/ВЗК	
Пальпируемое образование в животе, лимфоаденопатия	

Примечания: ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; КРР – колоректальный рак.

Физикальное обследование включает в себя осмотр ротовой полости, живота, проведение поверхностной и глубокой пальпации живота с исследованием аноректальной области с целью выявления перианальных экскориаций, геморроя, ректоцеле, пролапса прямой кишки, анальной трещины, объемных образований, изменения тонуса анального сфинктера, наличия крови в кале, оценки состояния окружающих прямую кишку органов и тканей (Клинические рекомендации, 2021).

Лабораторное обследование включает в себя:

- общий (клинический анализ крови) и исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом с целью исключения анемии, обусловленной скрытой кровопотерей и в качестве скрининга КРР;
- определение уровня глюкозы, тиреотропного гормона, кальция при подозрении наличия у пациента метаболических заболеваний, способствующих формированию хронического запора (Клинические рекомендации, 2021).

Полученные данные определяют алгоритм дальнейшего обследования (рис. 14).

При наличии симптомов «тревоги», отягощенной наследственности, положительного теста на скрытую кровь в кале иммунохимическим методом (проводится, начиная с 40 лет) и/или по достижении возраста 50 лет – должно быть проведено эндоско-

пическое исследование для исключения органической патологии. С помощью колоноскопии можно диагностировать меланоз толстой кишки, являющийся результатом длительного применения слабительных препаратов антрахинонового ряда.

Аноректальная манометрия

При отсутствии эффекта на прием слабительных препаратов для диагностики рекомендуется проведение аноректальной манометрии (в том числе высокого разрешения) и теста изгнания ректального баллона (рис. 9; Лазебник Л.Б. и соавт., 2020). С помощью данной процедуры оценивается колоректальная функция, а именно сила ректального толчка с помощью баллона с воздухом, функции мышц тазового дна и пропульсивная активность прямой кишки в момент имитации дефекации.

Оценка проводится по следующим показателям:

- давление покоя (тонус внутреннего анального сфинктера);
- максимальное давление и выносливость сжатия (сила и выносливость наружного анального сфинктера и пуборектальной мышцы);
- ректальные функции (содружественность работы мышц, порог чувствительности);
- рефлексы (кашлевой, ректоанальный ингибитор);
- ректоанальная координация (тест натуживания, тест выдавливания баллона).

В настоящее время ни один лабораторный или инструментальный тест не дает комплексной оценки хронического запора; поэтому несколько тестов используются для предоставления дополнительной информации друг другу. Дефекография дает полезную информацию об анатомических изменениях в аноректальной области, помогая выявить ректоцеле, ректальный пролапс, ректальную инвагинацию, синдром нисходящей промежности и дисинергическую дефекацию (Sharma A., Rao S., 2017).

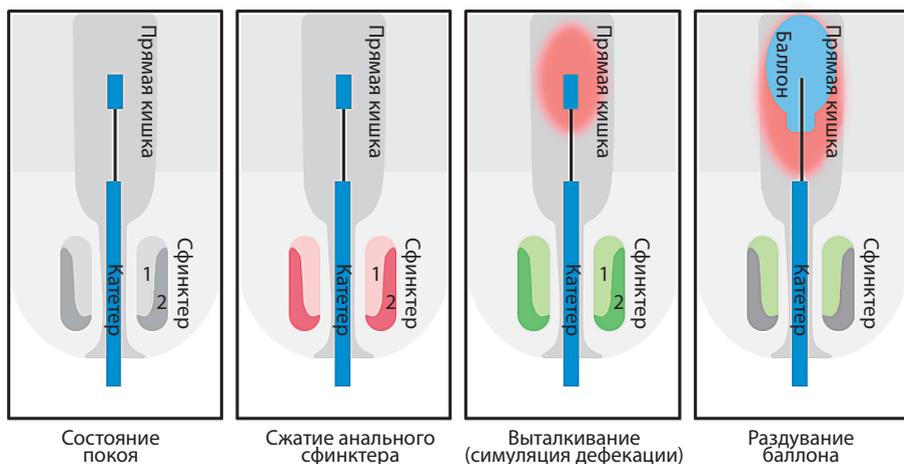
Для оценки структуры и функции тазового дна используются рентгенологическая и магнитно-резонансная дефекография (МР-дефекография) (рис. 10) (Bharucha et. al., 2018; Клинические рекомендации, 2021). При МР-дефекографии возможно регистрировать положение тазовых органов в покое и при функци-

ональных пробах, что позволяет оценивать как анатомические, так и функциональные нарушения со стороны прямой кишки, мочевого пузыря, матки (опущение промежности, ректоцеле, выпадение прямой кишки, цистоцеле, опущение шейки матки) (Flusberg M. et al., 2011).

Рисунок 9. Методика выполнения аноректальной манометрии (адаптировано из Anorectal Manometry. Western Sydney University. URL: https://www.westernsydney.edu.au/gimotility/gi_disorders/anorectal_manometry)

Аноректальная манометрия

■ Сокращение
■ Релаксация



Примечания: 1 – внутренний сфинктер ануса, 2 – внешний сфинктер ануса.

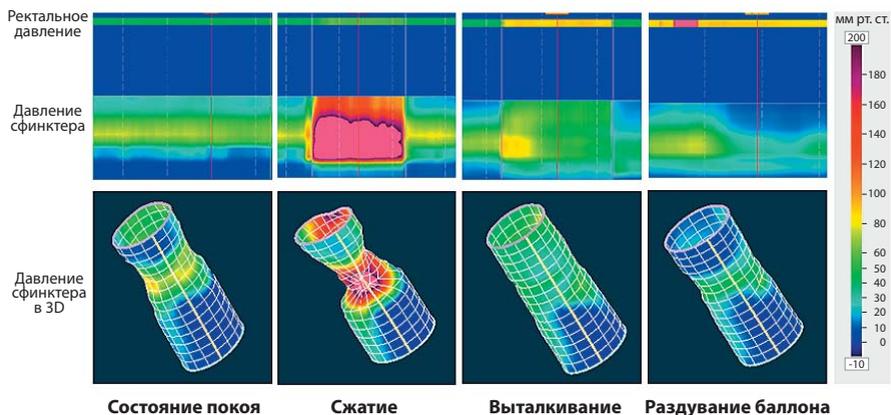
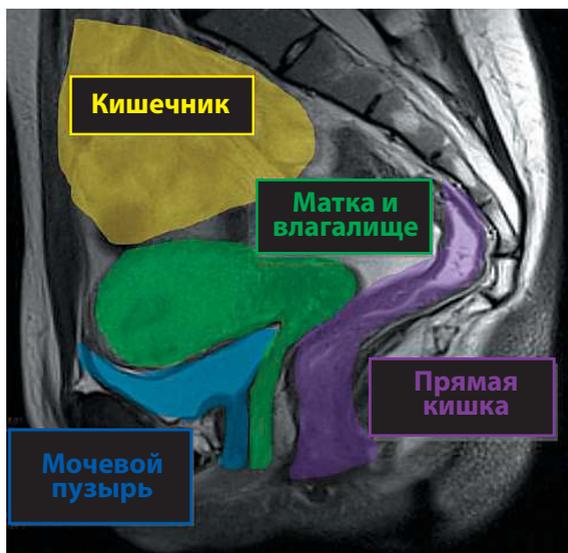


Рисунок 10. МР-анатомия малого таза



Проведение МР-дефекографии показано, в первую очередь, пациентам с нарушениями дефекации прямой кишки.

Преимуществами МР-дефекографии являются возможность неинвазивной комплексной диагностики патологических состояний органов малого таза, отсутствие ионизирующего излучения, высокое качество и разрешающая способность изображения мягких тканей тазового дна, возможность получения многоплоскостных изображений, возможность получения как статических, так и динамических изображений.

При проведении данной методики прямая кишка заполняется гелем (прозрачный гель для ультразвукового исследования) через анальное отверстие. Специальная подготовка по типу очищения кишечника, как правило, не требуется. Во время обследования пациент по указанию врача должен обеспечить выход геля из кишечника, для выявления возможных нарушений функции или патологических изменений в области тазового дна.

Европейским обществом урогенитальной радиологии и Европейским обществом желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии разработаны стандарты проведения МР-дефекографии, которые включают ряд положений (El Sayed R.F. et al., 2017):

- исследование должно быть выполнено на аппаратах магнитно-резонансной томографии (МРТ) с напряженностью поля 1,5Т и более без внутривенного или орального контрастирования;
- пациент исследуется в положении «лежа на спине» с согнутыми коленями, так как это облегчает опорожнение прямой кишки;
- мочевого пузырь должен быть умеренно наполнен, поэтому рекомендуется опорожнить его за 2 часа до осмотра;
- прямая кишка заполняется ультразвуковым гелем в объеме 120-250 см³;
- протокол сканирования должен включать статические и динамические изображения:
 - статические МР-последовательности, такие как: T2-взвешенные изображения (T2-ВИ); TSE – турбоспиновое эхо; FSE – быстрое спиновое эхо в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях;
 - динамические МР-последовательности: T2-ВИ GE – градиентное эхо, FFE – быстрое полевое эхо в сагиттальной плоскости (в аксиальной и коронарной проекциях на усмотрение исследователя) в фазах волевого сокращения, натуживания и эвакуации.

Основные МРТ-измерения

В качестве контрольной линии используется лобково-копчиковая линия (ЛКЛ), проведенная в сагиттальной плоскости от нижнего края лобкового симфиза до дистального копчикового сочленения.

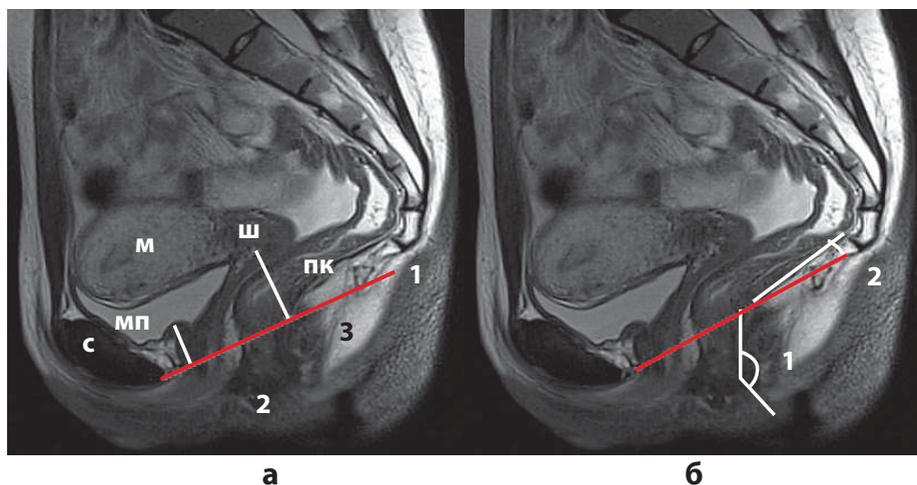
После определения ЛКЛ измеряется расстояние от каждой контрольной точки до ЛКЛ в покое и функциональных маневрах, включая фазу дефекации. В переднем отделе контрольной точкой является самая нижняя часть основания мочевого пузыря, в среднем отделе – передняя губа шейки матки, в заднем отделе – аноректальная зона.

Аноректальная зона определяется как точка пересечения продольной оси анального канала и линии, проведенной вдоль дистальной части задней стенки прямой кишки. Между этими двумя линиями измеряется аноректальный угол (рис. 116). У здоровых людей в положении лежа на спине в состоянии покоя – находится в пределах от 108° до 127°. Во время волевого сокращения мышц тазового дна отмечается уменьшение на 10-15° вследствие сокращения лобково-прямокишечной мышцы. При натуживании и дефекации угол становится более тупым, увеличивается обычно

на 15-25° от значения в покое. В норме в момент дефекации лобково-прямокишечная мышца и наружный сфинктер анального канала расслабляются, анальный канал открывается и в течение 30 секунд эвакуируется 2/3 контрастного вещества.

Ширина леваторной щели / мочеполовой щели определяется в боковой проекции от нижнего края лобкового симфиза до задней границы аноректального перехода, в норме не должна превышать 6 см (рис. 11а). Увеличение леваторной щели может быть оценено как незначительное (6-8 см), среднее (8-10 см) или тяжелое (>10 см). Положение леваторной щели определяется как перпендикуляр от ЛКЛ к нижней точке линии, обозначающей ширину леваторной щели (рис. 11а). Это расстояние в норме должно быть меньше 2 см. Опущение леваторной щели может быть оценено как незначительное (2-4 см), умеренное (4-6 см) или тяжелое (>6 см). Ширина и положение леваторной щели считаются маркерами опущения тазового дна. Угол леваторной пластинки измеряется между лобково-копчиковой линией и леваторной пластинкой (среднее значение в норме – $11,7^{\circ} \pm 4,8^{\circ}$) (рис. 11б).

Рисунок 11. Основные МРТ-измерения: а) T2-ВИ, сагиттальная проекция; 1 – лобково-копчиковая линия; 2 – ширина леваторной щели; 3 – положение леваторной щели; М – матка; МП – мочевого пузыря; ПК – прямая кишка; Ш – шейка матки; С – лобковый симфиз; б) T2-ВИ, сагиттальная проекция; 1 – аноректальный угол; 2 – угол леваторной пластинки



Магнитно-резонансная дефекография при ректоцеле

Ректоцеле – представляет собой выпячивание передней стенки прямой кишки, формирующееся в процессе натуживания или эвакуации. Ректоцеле обычно бывает передним, также бывает латеральным или задним (рис. 12-14).

Рисунок 12. Переднее ректоцеле. Желтая линия – лобково-копчиковая линия. Красная линия – перпендикуляр от ЛКЛ до аноректального перехода. Зеленая линия – переднее ректоцеле

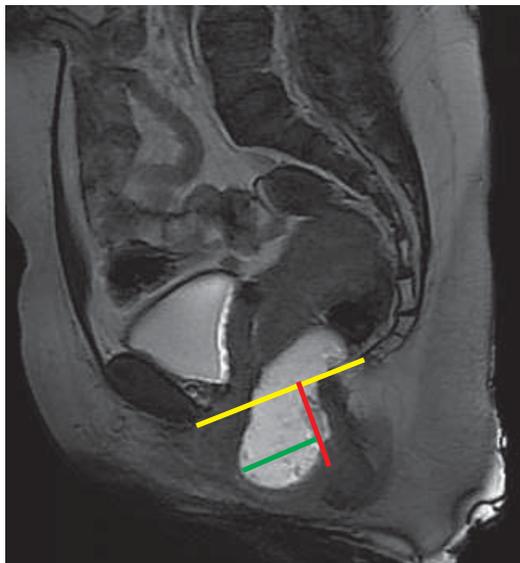
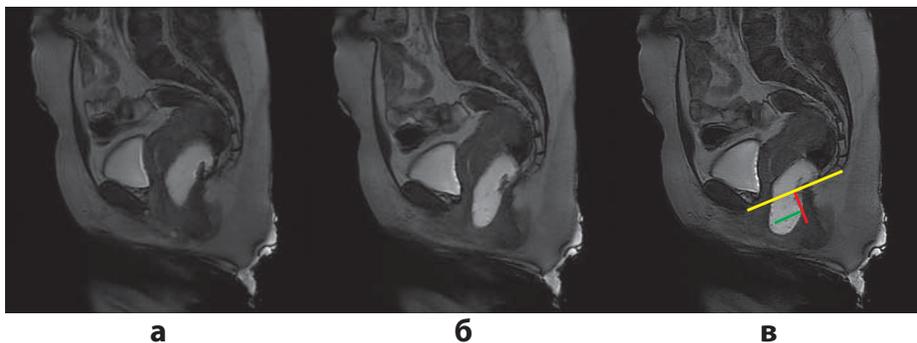
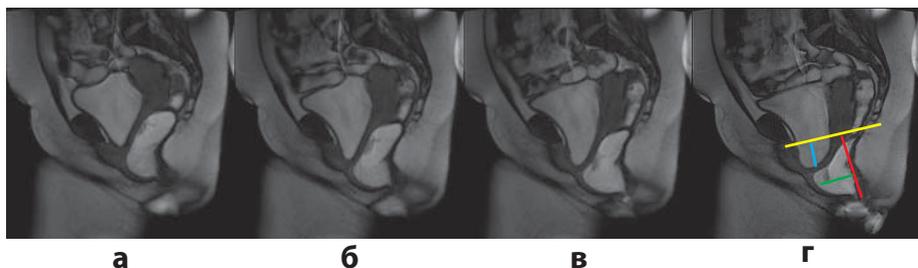


Рисунок 13. Переднее ректоцеле. Динамическое Т2-ВИ, сагиттальная плоскость, этапы фазы натуживания (а, б, в). При дефекации аноректальное соединение опускается ниже лобково-копчиковой линии на 4 см (красная линия)



При МР-дефекографии ректоцеле измеряется в фазу максимального натуживания и при опорожнении как расстояние между продольной осью анального канала и наиболее выступающей точкой передней стенки прямой кишки (рис. 12). По данным динамической МРТ, ректоцеле подразделяют на малое (выпячивание <2 см), среднее (2-4 см), большое (>4 см).

Рисунок 14. Пропалс тазового дна во время эвакуации. Динамическое Т2-ВИ, сагиттальная плоскость, этапы фазы натуживания (а, б, в); г – измерения пролапса и ректоцеле: шейка мочевого пузыря – 37 мм ниже линии (синяя линия); аноректальный переход – на 63 мм ниже линии (красная линия); переднее ректоцеле – глубина 36 мм (зеленая линия)



Ирригоскопия с двойным контрастированием при функциональном запоре

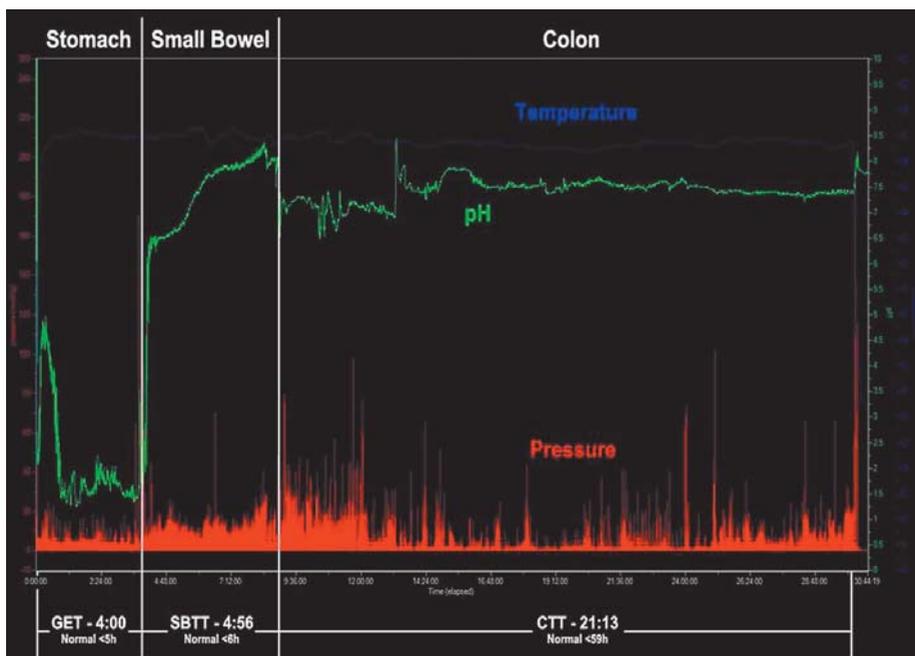
Ирригоскопия с двойным контрастированием позволяет исключить или выявить рак, полипы, дивертикулит, болезнь Крона и его осложнения, язвенный колит, ишемический и радиационный колит, болезнь Гиршпрунга, мегаколон, оценить расположение толстой кишки и доказать, что у пациента нет органической патологии толстой кишки. При необходимости дополнительных доказательств в алгоритм обследования могут быть включены компьютерная томография, динамическая магнитно-резонансная томография таза (Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

Использование беспроводной подвижной капсулы при функциональном запоре

К современным методам исследования можно отнести использование беспроводной подвижной капсулы (SmartPill), которая представляет собой неинвазивный диагностический датчик,

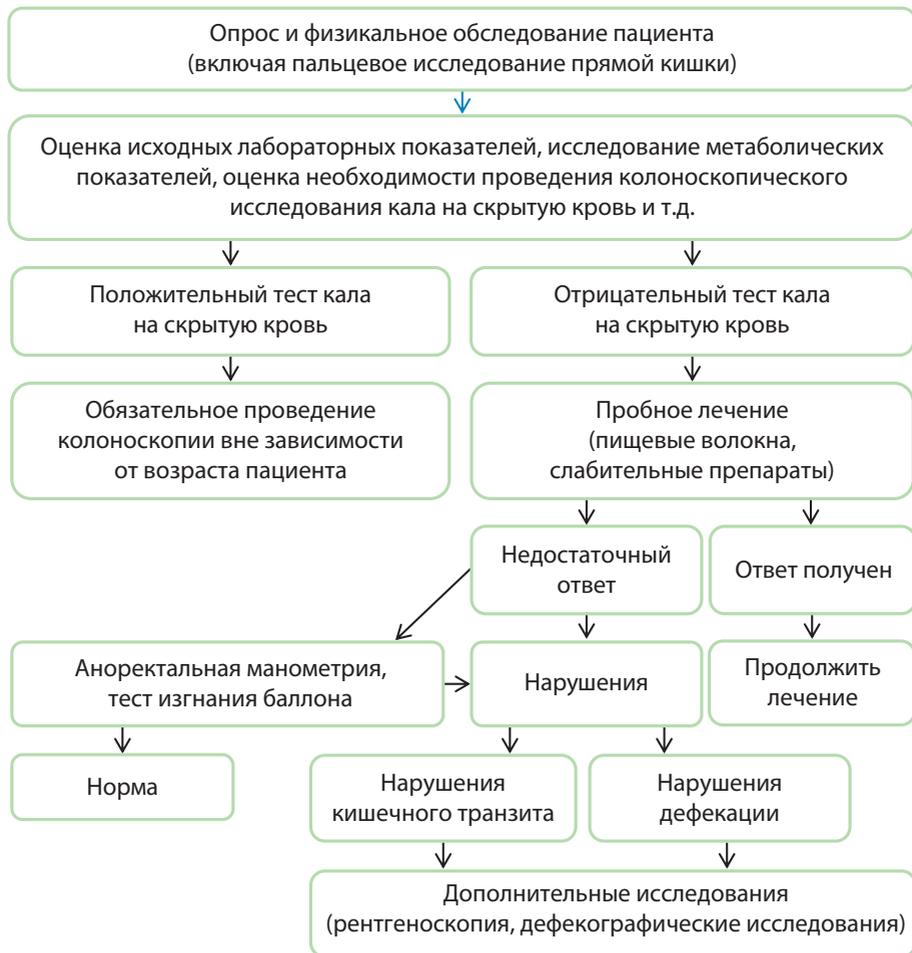
который позволяет изучить не только моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, но и непрерывно измеряет внутрипросветные значения pH, температуры и давления по мере прохождения через ЖКТ. Данный метод имеет ряд ограничений, отличается дороговизной и в настоящее время широко не используется (Tran K. et al., 2012). На рис. 15 представлены результаты исследования пищеварительной моторики с помощью беспроводной подвижной капсулы.

Рисунок 15. Отслеживание нормальной перистальтики желудочно-кишечного тракта с помощью капсулы беспроводной моторики с нормальными показателями GET, SBTT и CTT. Время в пути указано в ч:мм; CTT – время транзита через толстую кишку; GET – время опорожнения желудка; SBTT – время транзита по тонкой кишке (адаптировано из Tran K. et al., 2012). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3388524/>



В заключении данного раздела на рис. 16 представлен алгоритм диагностического поиска пациентов с хроническим запором для подтверждения функционального запора (Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

Рисунок 16. Алгоритм тактики обследования пациентов с хроническим запором (Лазебник Л.Б. и соавт., 2020; в модификации)



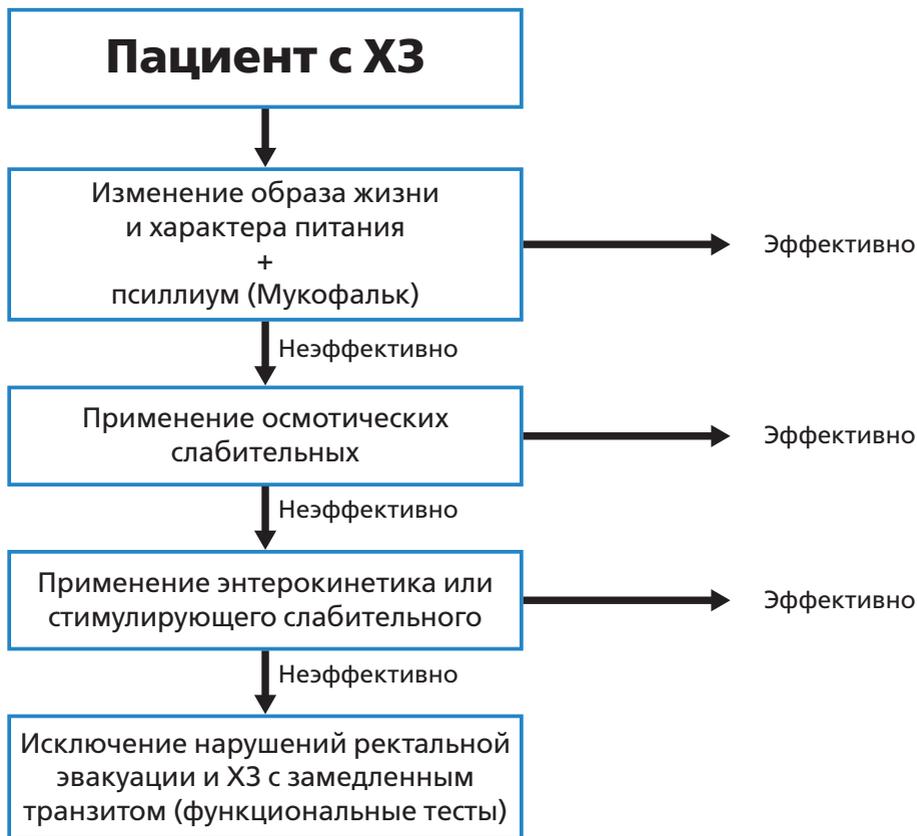
ЛЕЧЕНИЕ

Практические рекомендации по терапии

Лечение синдрома констипации требует мультимодального подхода, должно быть комплексным и включать в себя диетические рекомендации (оптимизация характера и режима питания), фармакологические, психологические, а также дополнительные и альтернативные методы.

Согласно современным рекомендациям, лечение хронического запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), характера питания, прием лекарственных препаратов; терапевтические подходы при этом должны характеризоваться стадийной последовательностью (рис. 17 и 18; Маев И.В. и соавт., 2020; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020).

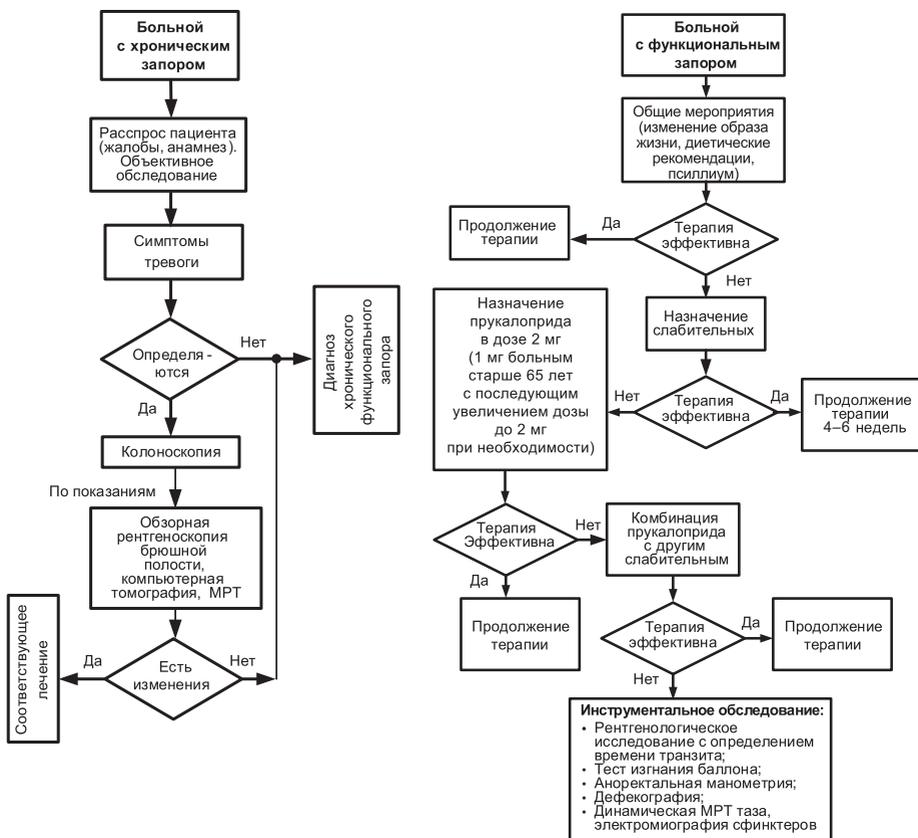
Рисунок 17. Терапевтический алгоритм при хроническом запоре (Маев И.В. и соавт., 2020)



Диетические рекомендации

Диетотерапия считается основой составляющей лечения запора. Диету больным СРК и функциональным запором подбирают индивидуально путем исключения продуктов, усиливающих выраженность симптомов заболевания.

Рисунок 18. Алгоритмы действий врача при диагностике и лечении запора (Ивашкин В.Т. и соавт., 2020)



В настоящее время в клинической практике используют основные диетические рекомендации: использовать натуральное, «здоровое» питание; модифицировать образ жизни; рекомендуют регулярное питание; достаточное потребление жидкости; отказ от употребления алкоголя и кофеина, острой пищи, жиров животного происхождения; проводится корректировка потребления пищевых волокон (Бакулин И.Г. и соавт., 2020; Cozma-Petruț A. et al., 2017).

Согласно национальным клиническим рекомендациям, пациентам с СРК-3 следует рекомендовать (Ивашкин В.Т. и соавт., 2017):

- принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время;

- избегать приема пищи в спешке, в процессе работы;
- не пропускать приемы пищи и не допускать длительные перерывы между ними;
- возможно назначение безглютеновой диеты, а также диеты со сниженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP, см. Глоссарий).

В то же время, в практических рекомендациях Британской диетической ассоциации (British Dietetic Association) от 2016 года, основанных на критической оценке 86 исследований, состоящих из 46 доказательных положений, 15 клинических рекомендаций и 4 научных рекомендаций, было уточнено, что убедительные доказательства по диете для устранения запоров имеются только в отношении диеты с низким содержанием FODMAP, в то время как ни безглютеновая, ни безлактозная, ни иные варианты элиминационных диет не могут быть рекомендованы из-за отсутствия убедительных данных. Но даже при использовании диеты с низким содержанием FODMAP остаются проблемы: основной из них является адекватное потребление пищевых волокон. Часто зерновые и продукты из злаков с низким содержанием FODMAP содержат мало пищевых волокон, поэтому пациенты должны быть информированы о необходимости обеспечить достаточное потребление пищевых волокон с использованием лекарственных препаратов, таких как мукофальк, или биологически активных добавок к пище. Качество опубликованных исследований о диетических вмешательствах при функциональных запорах в целом слабое и требует больше доказательств эффективности диетических вмешательств (Moayyedi P. et al., 2015; Бакулин И.Г. и соавт., 2020).

Использование пищевых волокон в лечении запора

В начале XX века, наряду с теорией аутоинтоксикации, впервые появились идеи о том, что запор – это болезнь, присущая исключительно городской, промышленной цивилизации. Дж. Х. Келлог, несмотря на свою приверженность к теории аутоинтоксикации, в 1930-х годах первоначально предложил клетчатку в качестве необходимого компонента рациона, хотя первопроходцы не понимали механизмов или свойств пищевых волокон. Известный

английский хирург начала XX века, врач лондонской больницы Гая сэра Уильяма Арбатнот Лейна, сделавший сотни колэктомий пациентам с запорами, тем не менее считал, что запор, по сути, есть «болезнь болезней» и что «чем белее ваш хлеб, тем скорее вы умрете» (Lane W.A., 1924). Интересно, что другим врачом, считавшим что «запор – самая распространенная западная болезнь», оказался также хирург-англичанин – Денис Беркитт (Burkitt D.P., 1960), которым в 1970-1980-х годах были сформулированы свои собственные идеи о пользе пищевых волокон и необходимости потребления большего количества пищевых волокон для устранения запоров и предотвращения развития рака толстой кишки. Основываясь на эпидемиологических данных, собранных в афро-азиатских странах, Беркитт и его коллеги в начале 1970-х постулировали, что высокая заболеваемость в западном мире раком толстой кишки, дивертикулярной болезнью, синдромом раздраженного кишечника, геморроем, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, диабетом, ожирением, гиперлипидемией, желчными камнями, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и варикозным расширением вен является вторичной, и эти заболевания развиваются при длительной депривации пищевых волокон в рационе (Burkitt D.P. et al., 1972).

Пищевые волокна традиционно рекомендуются для лечения запоров, но гипотеза о том, что высокое потребление пищевых волокон защищает от таких состояний, как ишемическая болезнь сердца и рак толстой кишки, предложенная Беркиттом и Троуэллом, была подтверждена в последующих исследованиях (Burkitt D.P. et al., 2020). В рандомизированных исследованиях было показано, что более высокое потребление пищевых волокон приводило к снижению массы тела, снижению уровня холестерина в крови и систолического артериального давления. Эти результаты подтверждаются и когортными исследованиями, в которых сообщается о снижении риска заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца и заболеваемости диабетом. Проспективные исследования показывают поразительное снижение смертности от всех причин, общей смертности от рака, общей смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых

заболеваний, заболеваемости инсультом и заболеваемости КРР, раком молочной железы и пищевода при большом потреблении пищевых волокон (Reynolds A. et al., 2019). И хотя многие из этих заболеваний и синдромов являются многофакторными и связаны не только с истощением клетчатки в рационе, существует общее мнение, что пищевые волокна являются важным диетическим питательным веществом, необходимым для пациентов с данной патологией (Narayanan S., Pitchumoni C.S., 2021).

Пищевые волокна включают некрахмальные полисахариды растительного происхождения (целлюлоза, гемицеллюлозы, пектины, гидроколлоиды (например, камеди, слизи, глюканы), резистентные олигосахариды (фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и др.), лигнин, связанный с полисахаридами пищевых волокон, и резистентный крахмал (состоит из физически заключенного крахмала, некоторых видов гранул необработанного крахмала, амилозы, химически и/или физически модифицированных крахмалов) (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2010). Термин «пищевые волокна» был впервые использован в 1953 году и в широком смысле может быть определен как неперевариваемые углеводы растительного происхождения (Hipsley H.E., 1953).

Потребление пищевых волокон приводит к уменьшению синдрома констипации, стимулируя слизистую оболочку кишечника к выделению воды и слизи, тем самым улучшая консистенцию стула за счет увеличения его влагоудерживающей способности.

Новый раздел медицинской науки о микробиоте кишечника, дисбиотические изменения которой лежат в основе кишечных и многих системных заболеваний, обнаружил взаимосвязь между пищевыми волокнами и микробиомом кишечника. Помимо основных пяти питательных веществ (углеводы, белки, жиры, витамины и минералы), пищевые волокна стали шестым важным компонентом питания человека, заслужившим новое название «функциональные пищевые продукты», концепцией, впервые разработанной в Японии в 1980-х годах (Narayanan S., Pitchumoni C.S., 2021).

Пищевые волокна не могут быть переварены человеком, так как людям не хватает ферментов для расщепления большей

части пищевых волокон, поэтому эти неперевариваемые углеводы проходят верхние отделы ЖКТ без изменений и ферментируются анаэробной микробиотой в слепой кишке и далее в толстой кишке. В результате ферментации триллионами резидентных бактерий, которые являются частью микробиоты кишечника, пищевые волокна частично или полностью ферментируются и образуется несколько групп метаболитов, из которых КЖК составляют основную группу. Предполагается, что продукция КЖК является основным механизмом метаболических взаимодействий между микробиотой и хозяином (человеком). Ферментация пищевых волокон требует сотрудничества групп микроорганизмов, связанных в трофическую цепь – для производства КЖК важно, чтобы микробиота кишечника работала как сообщество, а также чтобы микробиота кишечника имела симбиотические ассоциации с хозяином. Первичные ферментеры перерабатывают гликаны в КЖК (в основном в ацетат, пропионат и бутират) и газы (преимущественно в H_2 и CO_2). Количество и тип потребляемых пищевых волокон оказывают сильное влияние на состав кишечной микробиоты и, следовательно, на тип и количество вырабатываемых КЖК. Так как продукция КЖК зависит от микробного состава кишечного микробиома, то потребление пищевых волокон может привести к изменению численности различных штаммов бактерий. Важно отметить, что концентрация КЖК в фекалиях не отражает их концентрацию и скорость продукции в кишечнике, поскольку большинство КЖК поглощаются хозяином, и поэтому экскреция КЖК с фекалиями дает мало информации об их фактическом метаболизме в кишечнике (den Besten G. et al., 2013).

Ежедневное потребление пищевых волокон для взрослых составляет от 25 до 29 г (Reynolds A. et al., 2019.). Пациентам с функциональным запором и (или) СРК-3 рекомендуется увеличение содержания в рационе пищевых волокон до 20-25 г в сутки с целью увеличения частоты дефекаций и нормализации консистенции стула (УУР – С, УДД – 5) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021).

Основные диетические рекомендации пациентам с функциональным запором:

- Пациентам с запором следует употреблять не менее 30 г пищевых волокон, независимо от пола.
- Если вы питаетесь три раза в день, каждый прием пищи должен содержать не менее 10 грамм пищевых волокон.
- Пациентам рекомендуется дополнительное введение в рацион пищевых волокон в виде измельченных фруктов и термически обработанных овощей.
- Пациентам рекомендуется увеличить потребление растворимых волокон, содержанием которых богаты овес, ячмень, льняное семя, апельсины, морковь, бобовые.

В то же время пациентам рекомендуется ограничить потребление нерастворимых пищевых волокон (пшеничные отруби, цельные зерна, брокколи, белокочанную капусту, яблоки, виноград (табл. 5).

Однако не все пациенты с запорами удовлетворительно переносят употребление пищевых волокон. Следует учитывать, что увеличивать потребление пищевых волокон следует постепенно, чтобы предотвратить вздутие живота. Нерастворимые пищевые волокна в пшеничных отрубях и цельных зернах могут усилить абдоминальный болевой синдром, вздутие и метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием (Lacy B.E. et al., 2016; Ивашкин В.Т. и соавт., 2021). В то же время, по данным многочисленных наблюдений, фруктовые пищевые волокна (киви, подорожник и чернослив) демонстрируют хорошую эффективность в лечении хронических запоров.

Терапия первой линии для пациентов с хроническими запорами, которым не удается изменить образ жизни и оптимизировать режим питания, включает препараты, содержащие пищевые волокна. Пациентам назначают слабительные, которые увеличивают объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию (Erdogan A. et al., 2016). (УУР – А, УДД – 2) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021). Препараты данной группы не оказывают раздражающего действия на кишку, не всасываются, не вызывают привыкания, являются безрецептурными, в связи с чем назначаются на регулярной основе или курсами.

Существует 4 основные характеристики пищевых волокон, которые определяют их клиническую эффективность: растворимость, степень/скорость ферментации, вязкость и образование геля (табл. 6).

Таблица 5. Количество пищевых волокон в различных пищевых продуктах (адаптировано из Dietary Management of Constipation, 2008)

Источник с очень высоким содержанием пищевых волокон (более 6 г пищевых волокон на порцию)	Размер порции*
Хлопья с отрубями с высоким содержанием пищевых волокон	¾ чашки
Бобовые (сушеный горох, фасоль, чечевица), почки, фасоль, лимская фасоль, запеченная фасоль, зеленый горошек	1 чашка
Финики сушеные	4 шт. (крупных)
Источник с высоким содержанием пищевых волокон (4-6 г пищевых волокон/порция)	Размер порции
Груша с кожей	1 шт. (средняя)
Сладкая картошка	½ чашки
Инжир сушеный	5 шт.
Чернослив	7 шт.
Абрикосы сушеные	8 шт.
Малина	½ чашки
Макароны из цельнозерновой муки	1 чашка
Ячмень, приготовленный	1 чашка
Черника	½ чашки
Брюссельская капуста, приготовленная	½ чашки
Источник с умеренным содержанием пищевых волокон (2-4 г пищевых волокон/порция)	Размер порции
Коричневый рис, приготовленный	1 чашка
Цельнозерновой, мультизерновой хлеб	1 ломтик
Цельнозерновой лаваш	½ лаваша
Печеный картофель с кожурой	1 средний
Орехи (миндаль, грецкие орехи, арахис)	¼ чашки
Арахисовое масло	2 столовые ложки
Семена кунжута	2 столовые ложки
Апельсин, банан, киви, нектарин, персик, яблоко с кожурой	1 шт. (средние)
Клубника	1 чашка
Большинство овощей	½ чашки

* 1 чашка – примерно 172 грамма.

Таблица 6. Характеристика пищевых волокон (Бакулин И.Г. и соавт., 2020; в модификации)

Пищевые волокна	Ферментация	Вязкость	Свойства
Нерастворимые в воде, плохо ферментируемые волокна	Плохо ферментируются	Нерастворимое волокно не образует гель и не изменяет вязкость	Может оказывать слабительное действие при механическом раздражении/стимуляции СО кишечника (смягчают стул при запорах), если частицы достаточно крупные и грубые; мелкие гладкие частицы не оказывают значительного слабительного действия
Растворимые, невязкие, не образующие гель, легко ферментируемые волокна	Легко ферментируются: быстрое и полное брожение, после брожения волокно больше не присутствует в кале, быстрое образование газов и повышенное газообразование, поглощение калорий из побочных продуктов брожения	Нет увеличения вязкости, не образует гель	Нет слабительного эффекта в физиологических дозах. Могут изменять количество специфических бактерий в кишечнике (пребиотический эффект)
Растворимые вязкие/образующие гель, легко ферментируемые волокна	Легко ферментируются (газообразование, поглощение калорий из побочных продуктов ферментации)	Образует вязкий гель	Увеличивают вязкость химуса, замедляя всасывание питательных веществ, улучшают гликемический контроль, способствуют снижению повышенного уровня холестерина в сыворотке. Ферментация приводит к потере геля и способности удерживать воду, таким образом, отсутствует значительный слабительный эффект

Вид волокон	Где содержатся	Влияние на ЖКТ
Целлюлоза	Все клеточные стенки растений	Не влияет на опорожнение желудка
	Пшеничные отруби, кожура яблок и груш	Не влияет на всасывание глюкозы
Гемицеллюлоза	Цельнозерновые	Уменьшает время транзита через толстую кишку
	Все ткани древесных растений	Умеренное связывание желчных кислот
Лигнины	Зерновые, картофель	Не влияет на холестерин. Увеличение объема стула и частоты испражнений
Пектин	Бананы, апельсины и яблоки	Задержка опорожнения желудка
Инулин	Лук, бананы, чеснок, пшеница, цикорий	Стимуляция моторики кишечника за счет пребиотического действия
Камеди	Бобовые, гуар, рожковое дерево	Связывают желчные кислоты, тяжелые металлы и холестерин в кишечнике
β -глюканы	Ячмень, овес	Увеличивают объем стула, частоту испражнений, улучшают толерантность к глюкозе (благоприятное изменение кинетики глюкозы/инсулина в сыворотке), снижают уровень холестерина, способствуя уменьшению массы тела

Таблица 6. Продолжение

Пищевые волокна	Ферментация	Вязкость	Свойства
Растворимые, вязкие, гелеобразующие, частично и медленно ферментируемые волокна	Частично и медленно ферментируются (нет образования газа, нет калорий за счет побочных продуктов брожения)	Образует вязкий гель	Увеличивают вязкость химуса, замедляя всасывание питательных веществ, улучшают гликемический контроль, способствуют снижению повышенного уровня холестерина в сыворотке. Остается гелеобразным по всей толстой кишке, обеспечивая дихотомический «нормализующий стул» эффект: смягчает твердый стул при запорах (облегчает/предотвращает запоры), а при диарее облегчает/предотвращает диарею и нормализует форму стула при СПК

Псиллиум (оболочка семян подорожника овального)

С целью увеличения объема кишечного содержимого и стимуляции моторики кишечника пациентам с запором при неэффективности диетических мер может быть рекомендован препарат на основе псиллиума – оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata* Forssk.) – Мукофальк (Радченко В.Г. и соавт., 2010; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Лазебник Л.Б. и соавт., 2020).

В отличие от других пищевых волокон, Мукофальк, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия псиллиума, оказывает за счет гель-формирующей фракции размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника, что облегчает пропульсию содержимого кишечника, внося существенный вклад в слабительный эффект препарата (рис. 19).

Важным отличием Мукофалька от других пищевых волокон является большая эффективность и гораздо лучшая переносимость Мукофалька при терапии хронического запора по срав-

Вид волокон	Где содержатся	Влияние на ЖКТ
Слизеобразователи	Псиллиум (подорожник овальный), семена, водоросли	Нормализация времени транзита через толстую кишку

нению с пшеничными отрубями (Hotz J., Plein K., 1994) (рис. 20). В отличие от нерастворимых пищевых волокон, таких как пшеничные отруби, Мукофальк не вызывает метеоризм.

Рисунок 19. Комплексный механизм действия псиллиума (Мукофалька) при хроническом запоре

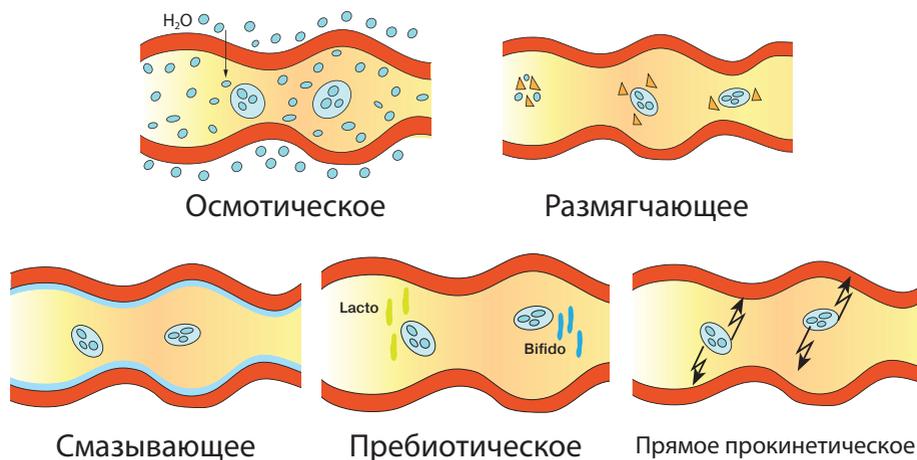
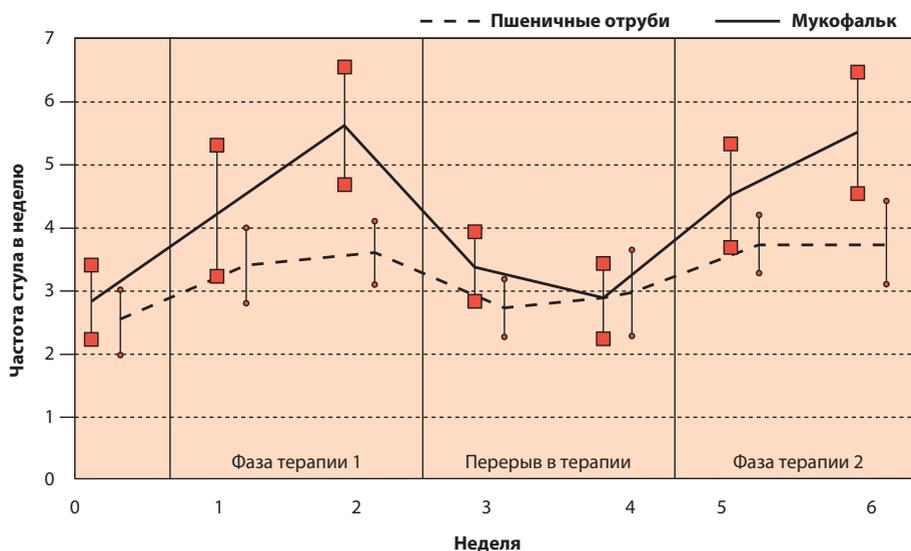


Рисунок 20. Псиллиум эффективнее пшеничных отрубей у пациентов с хроническим запором (Hotz J., Plein K., 1994)



По данным клинического исследования, у 275 пациентов с СРК, в течение 12 недель получающих лечение растворимыми пищевыми волокнами (псиллиум), нерастворимыми волокнами (отруби) или плацебо, наблюдалось выраженное снижение показателя тяжести симптомов СРК в группе, получающей псиллиум по сравнению с плацебо, в том числе и за счет пребиотического действия псиллиума (Bijkerk C.J. et al., 2009). По-видимому, положительному эффекту псиллиума способствует увеличение выработки КЖК, в частности масляной кислоты (бутирата), оказывающей противовоспалительное действие на слизистую оболочку толстой кишки (Lee S.M. et al., 2015). Назначение псиллиума в дозе 10 г/сут. приводило к достоверному уменьшению симптомов заболевания уже на протяжении первого месяца лечения (Bijkerk C.J. et al. 2009; Ивашкин В.Т. и др., 2021). Клинические рекомендации РГА и НОГР прямо указывают на то, что «назначение псиллиума приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов заболевания, тогда как нерастворимые пищевые волокна (отруби) эффективны в меньшей степени и могут приводить к усилению симптомов» (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021).

Учитывая, что ферментация компонентов пищевых волокон может способствовать вздутию живота у пациентов с запорами, рекомендуется постепенно добавлять в рацион частично/медленно ферментируемые растворимые волокна (псиллиум), наращивая дозу от 10 г в день до 25-30 г в день.

По данным исследований, псиллиум также превосходит лактулозу при лечении запоров в отношении нормализации моторной функции кишечника по интегральной эффективности, органолептическим показателям и комплаенсу. Кроме того, псиллиум вызывает меньшее количество побочных эффектов в виде диареи и абдоминальной боли, чем лактулоза (Dettmar P.W., Sykes J., 1998).

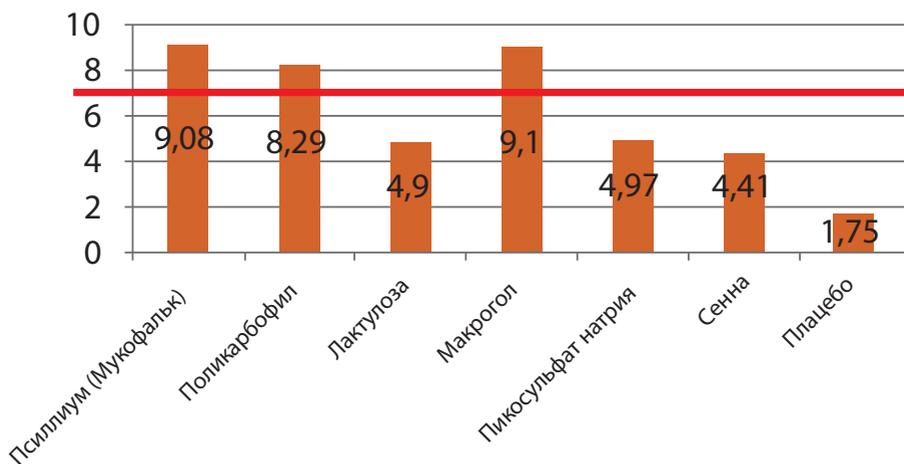
Высокая эффективность препарата доказана в лечении хронического запора у пожилых пациентов. По данным многочисленных научных исследований, при назначении Мукофалька у лиц пожилого возраста, ежедневного стула удалось добиться практически у всех пациентов, при этом по эффективности оболочка семян подорожника овального не уступала макроголю, но значительно превосходила лактулозу (Cash B.D. et al., 2002; Ивашкин В.Т. и соавт., 2021).

При этом псиллиум является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения запоров у пожилых. По данным американского метаанализа 31 исследования (пациенты только старше 65 лет) эффективности различных слабительных препаратов у пожилых пациентов, только три препарата оказались высокоэффективными, т.е. стул достигался с частотой выше 7 раз в неделю (как минимум 1 раз в день): псиллиум, макроголь и поликарбофил (в России не зарегистрирован) (рис. 21; Fleming V., Wade W.E., 2010). Препараты лактулозы, сенны и другие показали существенно более низкую эффективность.

Мукофальк в такой ситуации является препаратом выбора для ведения пожилых пациентов, так как, помимо эффекта по нормализации стула, он обладает целым рядом уникальных дополнительных эффектов, таких как снижение уровня холестерина и ЛПНП, снижение уровня глюкозы и увеличение чувствительности к инсулину при сахарном диабете 2-го типа, профилактика осложнений дивертикулярной болезни (встречается у 80%

больных старше 65 лет), профилактика колоректального рака (Anderson J.W. et al., 2000; Heaney R.P., Weaver C.M., 1995; Aldoori W.H. et al., 1994; López J.C. et al., 2009; Радченко В.Г. и соавт., 2010). Кроме того, Мукофальк способен оказывать ингибирующее действие на рост патогенных микроорганизмов и адсорбировать последние в кишечнике, препятствуя развитию кишечных инфекций (Полевая Е.В. и соавт., 2012).

Рисунок 21. Эффективность (частота стула – раз в нед.) при использовании различных слабительных препаратов у пожилых больных по данным метаанализа 31 исследования (Fleming V., Wade W.E., 2010)



— Стул 7 раз в нед. (1 раз в день)

Следует отметить, что Мукофальк официально разрешен к применению во время беременности для регуляции функции кишечника. Выбор слабительного препарата для беременных представляет трудную задачу, поскольку необходимо не только учитывать эффективность, но и безопасность лекарственного средства, а также органолептические свойства. Мукофальк обладает отличным вкусом, мягким действием и может применяться длительно (Warnecke G., 1985).

Помимо того, что Мукофальк не вызывает метеоризм, он способен снижать газообразование, вызванное другими пищевыми волокнами, например инулином (при совместном применении) (рис. 22; Gunn D. et al., 2022). Способность уменьшать газообра-

зование в кишечнике, уменьшая СРК-подобные симптомы, позволяет рассматривать псиллиум как реальную альтернативу диете с низким содержанием FODMAP, поскольку в отличие от последней, снижающей уровень бифидобактерий и других полезных бактерий в кишечнике, псиллиум не нарушает микробиоту, а восстанавливает ее, обладая пребиотическим действием. По мнению специалистов, прием псиллиума позволит избежать серьезных диетических ограничений у пациентов с СРК и запорами (Gunn D. et al., 2022).

Мукофальк (оболочка семян подорожника овального) включен во все значимые клинические рекомендации, как международные, так и отечественные, в том числе в Клинические рекомендации РГА и АКР «Диагностика и лечение запора у взрослых» (Ивашкин В.Т. и соавт., 2020), Клинические рекомендации РГА и АКР «Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника» для пациентов с СРК с запором (УУР – А, УДД – 2) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021), Клинические рекомендации РНМОТ и НОГР «Запоры у взрослых» (УУР – А, УДД – 2) (Лазебник Л.Б. и соавт., 2020), Клинические рекомендации РНМОТ и НОГР «Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста» с целью коррекции запора у пациентов с ФЗОП (УУР – А, УДД – 1) (Лазебник Л.Б. и соавт., 2021) (рис. 22).

Клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) по лечению хронического запора (2023 г.), рекомендуя пищевые волокна в качестве терапии первой линии при хроническом запоре, обращают внимание на то, что среди изученных пищевых волокон эффективным является только псиллиум, а данные по эффективности отрубей и инулина очень ограничены и не позволяют с определенностью рекомендовать их к применению при запоре (Chang L. et al., 2023).

Кроме того, важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит строгий фармацевтический контроль качества. Часто сырье псиллиума в составе биологически активных добавок не отвечает стандартам качества фарма-

Рисунок 22. Алгоритм лечения пациентов с функциональным запором (Лазебник Л. Б. и соавт., 2020; в модификации)

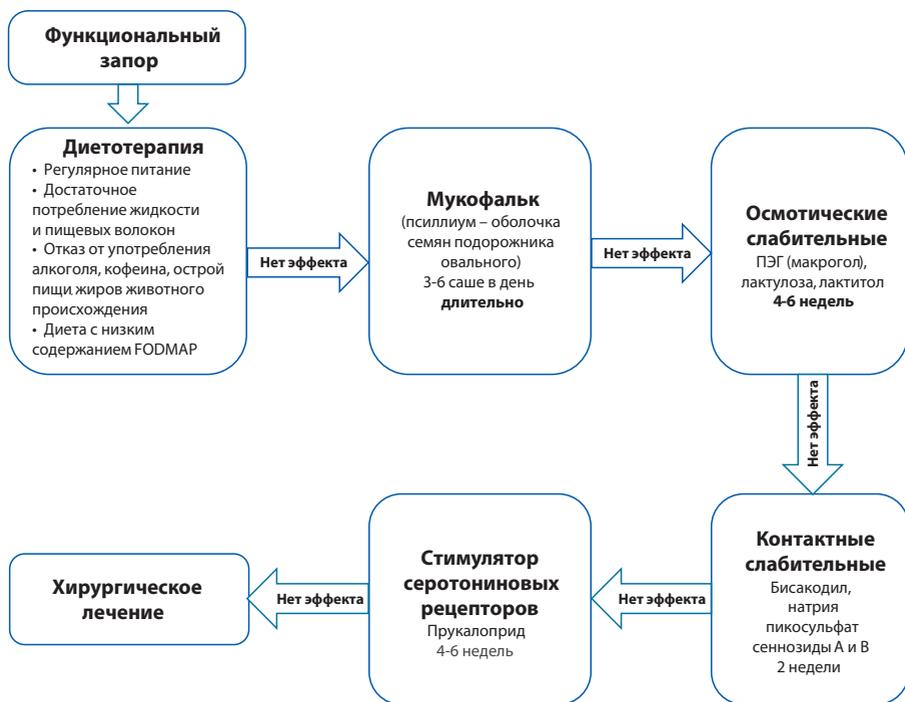


Рисунок 23. Отличие лекарственного препарата Мукофальк от пищевого псиллиума и БАДов с псиллиумом



цветического производства и не может быть использовано для производства Мукофальк. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофальк используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов. Таким образом, в составе препарата Мукофальк используется только **фармацевтический псиллиум** (рис. 23).

Рекомендуемая схема применения лекарственного препарата Мукофальк® при запоре: 3-6 саше (10-20 г псиллиума) в день на 2-3 приема (независимо от приема пищи). Длительность курса лечения – от 1 месяца до – неограниченно долго.

Масляная кислота (бутират кальция)

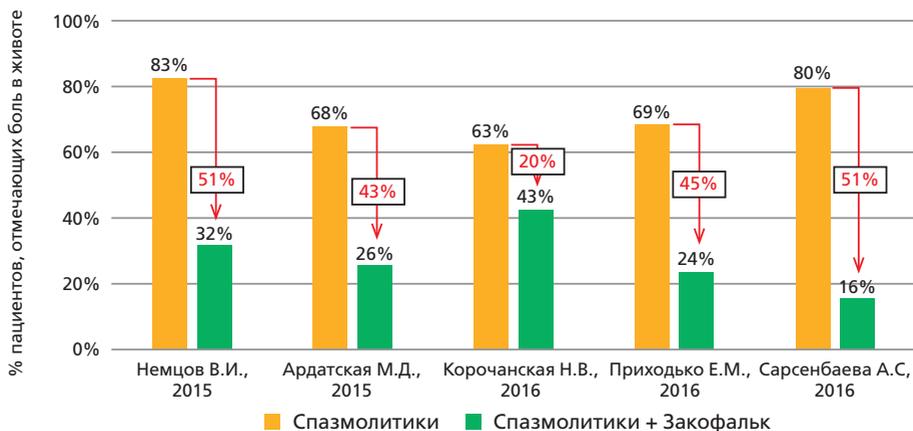
Препараты короткоцепочечных жирных кислот, являющихся продуктами бактериальной ферментации пищевых волокон, также могут быть использованы в комплексной терапии пациентов с хроническими запорами. Поскольку дисбиоз при хроническом запоре часто характеризуется значительным снижением численности бутират-продуцирующих бактерий (наряду с повышением уровней сульфатредуцирующих-сероводород-продуцирующих бактерий семейства *Desulfovibrionaceae* и метаногенных архей), бутират рассматривается как потенциальный терапевтический агент у таких пациентов. Исследования показали, что снижение микробной продукции бутирата существенно замедляет транзит за счет снижения специфических эффектов бутирата на моторику кишечника (Waseem M.R. et al., 2023). Напротив, микробиота кишечника, характеризующаяся обогащением бутират-продуцентов и пониженным уровнем *Desulfovibrionaceae*, способствует купированию симптомов запора за счет стимулирования секреции кишечных гормонов и поддержания целостности кишечного барьера (Zhuang M. et al., 2019), нарушенной у пациентов с хроническими запорами (Khalif I.L. et al., 2005).

Применение масляной кислоты (препарат Закофальк) при хронических запорах, в том числе у больных СРК с запором, может

быть целесообразным не только с точки зрения ее стимулирующего влияния на моторику кишечника, но и с учетом доказанной высокой эффективности бутирата в снижении висцеральной гиперчувствительности и уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли. В целом ряде исследований у пациентов с СРК было показано, что комбинированная терапия с добавлением Закофалька к спазмолитику значительно повышает эффективность терапии болевого синдрома, позволяя в два с лишним раза повысить частоту полного купирования абдоминальной висцеральной боли и ускорить ее разрешение (рис. 24) (Маев И.В. и соавт., 2020).

Рисунок 24. Эффективность комбинации спазмолитиков с Закофальком по сравнению с только стандартной спазмолитической терапией СРК (по результатам клинических исследований со сходным дизайном) (Маев И.В. и соавт., 2020)

Добавление Закофалька в комбинацию со спазмолитиками позволяет повысить эффективность терапии болевого синдрома при СРК в среднем в 2,8 раза!



Фармакотерапия

В случае, если диетические мероприятия и назначение псилиума оказываются неэффективными и сохраняются симптомы запора, с целью нормализации стула в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение на 4–6 недель препаратов, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема (УУР – А, УДД – 2) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2020). Пациентам с СРК-3 рекомендуется назначение осмотиче-

ских слабительных (УУР – С, УУД – 5) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021; El-Serag H.B. et al., 2002). К представителям данной группы препаратов относятся полиэтиленгликоль (макрогол), лактулоза, лактитол, сорбит, глицерин, соли магния, которые содержат неабсорбируемые ионы или молекулы, способствующие замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого. Препараты создают осмотический градиент, который способствует секреции воды и электролитов в просвет кишечника, увеличивая объем фекалий и улучшая перистальтику, а также оказывают нормализующее влияние на состав и функции кишечной микробиоты. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях, включая длительное применение (12 месяцев) и использование в педиатрии. Увеличение частоты и улучшение консистенции стула через три месяца от начала лечения отмечалось у 52% больных СРК-3 на фоне приема ПЭГ и лишь у 11% пациентов, принимавших плацебо (Task J. et al., 2011; Ивашкин В.Т. и др., 2016; Miller L.E. et al., 2014). Осмотические слабительные, как правило, хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются боль и вздутие живота, диарея, тошнота, метеоризм и рвота.

В случае отсутствия эффекта от терапии пациентам с функциональным запором и с СРК-3 рекомендуется назначение лекарственных препаратов, стимулирующих хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливающие ее перистальтику (УУР – А, УДД – 2) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021). Производные дифенилметана (например, бисакодил, пикосульфат натрия) и антрахиноны (например, сеннозиды, каскара) являются неактивными, неабсорбируемыми гликозидами, которые стимулируют секрецию жидкости, электролитов и перистальтику при активации гликозидазами в толстой кишке. Контактные слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В) назначаются на короткий период времени (2 недели) (УУР – С, УДД – 5) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021). Согласно результатам проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных хроническим запором на фоне приема бисакодила увеличивалось с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно выше, чем у паци-

ентов, принимавших плацебо (увеличение числа актов дефекации с 1,1 до 1,7 в неделю) (Mueller-Lissner S. et al., 2010). Следует помнить, что длительный прием (более двух недель) стимулирующих слабительных средств нередко бывает сопряжен с различными побочными эффектами (диарейный и абдоминальный болевой синдром, метеоризм, гипокалиемия), вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome») (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021).

Пациентам, у которых применение слабительных средств оказывается недостаточно эффективными, рекомендуется назначение препаратов, действующих на серотониновые рецепторы (прукалоприд). У пациентов с запорами с медленным транзитом уровни серотонин-иммунореактивных клеток значительно ниже, поэтому клеточные секреторные индексы в толстой кишке этих пациентов снижены. Назначение прукралоприда рекомендовано в дозе 1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки в течение 4-6 недель. Прукалоприд одобрен с 2009 года в европейских странах для лечения хронических запоров у женщин моложе 65 лет (с указанием, что препарат следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе). Побочные эффекты препарата (головная боль, боль в животе) отмечаются чаще всего в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата (УУР – С, УДД – 5) (табл. 7; Ивашкин В.Т. и соавт., 2021; Chang L. et al., 2023).

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению запоров (Tse Y. et al., 2017) для пациентов, которым не помогают традиционные слабительные средства первой линии, назначают рецептурные препараты:

- агонисты рецепторов гуанилатциклазы-С (линаклотид и плеканатид) увеличивают внутриклеточный циклический гуанозинмонофосфат, создавая ионный градиент, который способствует секреции жидкости, ингибируют ноцицепцию толстой кишки;
- ингибиторы изоформы 3 обменника натрия/водорода (тенапанор) создают ионный градиент, который способствует секреции воды и натрия в просвет кишечника;

- активаторы хлоридных каналов (любипростон) создают ионный градиент, который способствует секреции воды и натрия в просвет кишечника;
- модуляторы желчных кислот (хенодезоксихолат натрия, элобиксибат);
- антагонисты μ -опиоидных рецепторов периферического действия. Следует учитывать, что данные препараты не зарегистрированы в РФ (табл. 7).

Пациентов с упорными запорами с целью решения вопроса о целесообразности их хирургического лечения рекомендуется направлять в специализированные проктологические клиники, где есть возможность и опыт проведения всего спектра необходимых функциональных тестов, включая исследование времени транзита, рентгенологических и физиологических методов оценки расстройств дефекации (УУР – С, УДД – 5) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021).

Пациентам с подтвержденным замедленным временем транзита, без нарушений моторики верхних отделов гастроинтестинального тракта, показано хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство должно быть направлено на ускорение времени транзита содержимого по толстой кишке путем укорочения ее длины (УУР – С, УДД – 3) (рис.18; Ивашкин В.Т. и соавт., 2021).

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Врачебная поддержка пациента с запорами очень важна, так как при этом не только снижается стигматизация болезни, но и повышается адаптивное поведение и снижается негативное влияние стрессовых событий. Грамотная квалифицированная консультация врача способствует к принятию позитивных стратегий для облегчения физических и психологических симптомов, связанных с хроническим запором, и повышения приверженности лечению и уверенности в себе.

Пациентам с запором с целью закрепления эффекта лекарственной терапии рекомендуется санаторно-курортное лечение

с применением таких методов, как физиотерапия, прием минеральных вод, гидроколонотерапия. Согласно систематическому обзору, эффективными у пациентов с запором являются когнитивная поведенческая терапия, гипнотерапия и психологическая поддержка (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021; Lacy B.E. et al. 2016; Xie C. et al., 2015).

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Лицам, склонным к возникновению запоров, с целью их профилактики рекомендуется ведение определенного образа жизни, включающего в себя высокую физическую активность, достаточное употребление жидкости, свежих овощей и фруктов. Физическая активность связана с уменьшением времени транзита содержимого через ЖКТ. Регулярные физические упражнения приводят к улучшению качества жизни пациентов и уменьшению тяжести синдрома констипации.

Для достижения достоверного улучшения в самочувствии пациентов с запором целесообразно проведение релаксационной терапии, когнитивно-бихевиоральной психотерапии, бихевиоральной психотерапии, психотерапии, направленной на управление факторами стресса, медитативных психотерапевтических практик (Ивашкин В.Т. и соавт., 2021, Giuliano C. et al., 2023).

К альтернативным методам лечения относят пероральный прием вибрирующей капсулы, что изменяет циркадный ритм толстой кишки и может облегчить запор, вызывая более полную спонтанную дефекацию.

Немедикаментозные методы профилактики запоров (адаптировано по Giuliano C. et al., 2023)

- Медитация, визуализация и/или биологическая обратная связь могут использоваться для техник релаксации и применяться, когда пациент сидит на унитазе.
- У пациента следует оценить осанку, тонус мышц тазового дна, живота, бедер и рефлекторную функцию.

- Необходимо дать рекомендации пациенту по правильному положению тела во время акта дефекации: сесть на унитаз с наклоном таза назад для надлежащего регулирования внутрибрюшного давления, ноги должны стоять на плоской поверхности или табурете, чтобы облегчить сгибание бедра.
- Пациенты никогда не должны напрягаться или задерживать дыхание во время дефекации.
- Пациент должен быть обучен принципам дыхания, чтобы убедиться, что во время дефекации нет напряжения. Следует обучать пациента активизации брюшной полости во время выдоха для правильного управления внутрибрюшным давлением.
- Пациента можно обучить массажу брюшной стенки, попросив его использовать легкие поглаживания по часовой стрелке, начиная с восхождения с правой стороны, двигаясь по верхней части и опускаясь с левой стороны живота. Если у пациента слабые мышцы туловища или бедра, могут быть показаны укрепляющие упражнения.
- Крайне важно рекомендовать вести дневник питания и частоты стула, чтобы помочь пациенту установить режим работы кишечника, отрегулировать режим питания и физической активности.

ТЕРАПИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПРИ ДИССИНЕРГИЧЕСКОЙ ДЕФЕКАЦИИ

Врач-гастроэнтеролог может порекомендовать альтернативные методы лечения, если другие варианты лечения оказались неэффективными. Терапия с биологической обратной связью – поведенческая техника обучения с использованием визуальной обратной связи для коррекции сокращений тазового дна – безопасна, эффективна и рекомендуется для пациентов с нарушениями дефекации на основании данных аноректальной манометрии

и дефекографии. Следует уделить пристальное внимание выработке физиологического утреннего рефлекса, который может быть утрачен из-за отсутствия привычки утренней дефекации вследствие нарушения режима питания, сна, труда и отдыха. Ректальное сенсорное переобучение может быть полезным в дополнение к терапии биологической обратной связи для устранения как ректальной гипер-, так и гипочувствительности.

Таблица 7. Основные препараты, используемые при хроническом запоре (Chang L. et al., 2023; в модификации)

Препарат	Рекомендуемая начальная доза	Максимальная доза	Комментарии по применению
Растворимые пищевые волокна (псиллиум)	14 г на каждые 1000 ккал рациона в сутки Общее потребление – 20-30 г/сут	Доза >25-30 г/сут, как правило, не имеет клинического эффекта	Адекватная гидратация при приеме пищевых волокон Из изученных пищевых волокон только псиллиум является эффективным. Данные по эффективности отрубей и инулина очень ограничены и не позволяют с определенностью рекомендовать их к применению при запоре Побочные эффекты (вздутие, абдоминальный дискомфорт) связаны, как правило, с нерастворимыми пищевыми волокнами
Макрогол (ПЭГ)	17 г в сутки	Максимальная доза не установлена	Ответ на терапию сохраняется в течение 6 мес. Побочные эффекты: вздутие, абдоминальный дискомфорт, спастическая боль, рвота
Оксид магния	400-500 мг в сутки	Максимальная доза не установлена, в среднем – 1000-1500 мг в сутки	Осторожно у беременных и у пациентов с хроническими заболеваниями почек

Лактулоза	15 г в сутки	Максимальная доза не установлена	Побочные эффекты: вздутие и метеоризм Может вызвать гипернатриемию и гипокалиемию при выраженной диарее Не изучалась при беременности
Бисакодил, натрия пикосульфат	5 мг в сутки (бисакодил)	10 мг в сутки	Побочные эффекты: абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, головная боль Рекомендована как кратковременная «терапия спасения», длительный прием может вызвать диарею и электролитные сдвиги, длительное применение не изучалось
Прукалоприд	1-2 мг в сутки		В первые дни могут быть головная боль и диарея, которые приводят к отмене терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптомы, связанные с нарушением моторики и функции ЖКТ, встречаются часто. Вздутие живота, боли в животе и изменения в работе кишечника являются одними из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью к терапевтам или к врачам общей практики, а также частыми причинами направления к гастроэнтерологам и колоректальным хирургам. Однако неспецифический характер желудочно-кишечных симптомов, отсутствие окончательного диагноза при рутинных исследованиях (таких как эндоскопия, радиология или анализы крови) и отсутствие патогенетического лечения затрудняют ведение пациентов с такими заболеваниями. Хронический запор, несмотря на то, что он поддается контролю и может быть излечен, остается клинической проблемой, с частыми субоптимальными результатами различных консервативных, поведенческих, медицинских

и хирургических вмешательств. Воздействие этого, казалось бы, безобидного состояния имеет далеко идущие последствия и распространяется как на психическое, так и на физическое здоровье. Тяжелые хронические запоры не только увеличивают стоимость медицинской помощи, но и представляют собой финансовое бремя для поставщиков медицинских услуг.

Тем не менее значительные успехи в диагностике и лечении пациентов с хроническими запорами свидетельствуют, что у большинства из таких пациентов при правильном подходе к курации можно достичь облегчения симптомов и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Шевяков М.А., Серкова М.Ю., Семенова Е.А. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2020; 92(8): 118-127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759.
2. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. Фарматека. 2010; 209(15): 18-23.
3. Запор. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2021.
4. Ивашкин В.Т., Алексеенко С.А., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(4): 129-130. doi: 10.22416/1382-4376-2016-4-129-130.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А., Бенишвили А.Г., Васильев С.В., Веселов А.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Кашников В.Н., Куликовский В.Ф., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Фоменко О.Ю., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Чибисов Г.И., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепа-

- тологии, колопроктологии. 2021; 31(5): 74-95. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Алексеева О.П., Баранская Е.К., Ивашкин К.В., Калинин А.В., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Плотникова Е.Ю., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Ткачев А.В., Шифрин О.С., Тарасова Л.В., Хлынов И.Б. Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника»? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 101-104. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-101-104.
 7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(5): 76-93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
 8. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Баранская Е.К., Куликова Н.Д., Лапина Т.Л., Москалев А.И., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Шифрин О.С. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(6): 69-85. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85.
 9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Мецаева З.В., Петелин Д.С., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Черемушкин С.В., Черногорова М.В., Хавкин А.И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 192(8): 5-117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
 10. Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Голованова Е.В., Ардатская М.Д., Остроумова О.Д., Комиссаренко И.А., Корочанская Н.В., Козлова И.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Левченко С.В., Лоранская И.Д., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Шемеровский К.А. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (3): 10-33. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.
 11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., Андреев Д.Н. Хронический запор с позиций современной медицины: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2020. – 40 с. – ISBN 978-5-6044391-0-4.

12. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Обстипационный синдром. Медицинский вестник МВД. 2012; 4(59): 42-45.
13. Оганезова И.А., Медведева О.И., Сказыбаева Е.В., Смирнова Н.В., Алексеева Л.Е. Синдром раздраженной кишки: диагноз – «маска» аномалии развития кишечника. Фарматека. 2017; (55): 60-64.
14. Осипенко М.Ф. Мега- и долихоколон: клинические проявления, факторы риска, патогенез, диагностика. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005; 4: 74-81.
15. Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированный запор. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9(1): 20-31. doi: 10.17116/dokgastro2020901120.
16. Парфенов А.И. Хронический запор: метод. рекомендации / Парфенов А.И. [и др.]; ГБУЗ Моск. клин. науч. центр, Центр. науч.-исслед. ин-т гастроэнтерологии. – М.: Прима Принт, 2016. – 52 с.: ил., табл. – ISBN 978-5- 9907558-8-8.
17. Пасечников В.Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого. Фарматека. 2003; 10: 16-23.
18. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; (2): 35-39.
19. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования МУЗА. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 68-73.
20. Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Топанова А.А., Кликунова К.А., Лапинский И.В., Ситкин С.И. Факторы риска различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (5): 39-48. doi: 10.31146/1682-8658-escg-201-5-39-48.
21. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна в клинической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; (1): 20-27.
22. Ситкин С.И. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; (3): 43-52.
23. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; (12): 6-29.
24. Турчина М.С., Оболенская Т.И., Морозов Ю.М. Особенности терапии хронических запоров у пожилых больных в амбулаторных условиях. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; (3-4): 28-31.
25. Шемеровский К.А. Запор – фактор риска колоректального рака. Клиническая медицина. 2005; 2: 60-64.

26. Шемеровский К.А. Донозологический подход к неинвазивной профилактике колоректального рака. 2015; 682-684.
27. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Бочкарёв М.В., Шайдуллина С.Р. Хронофизиологический механизм регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (5): 150-153. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-150-153.
28. Adibi P., Abdoli M., Daghighzadeh H., Keshteli A.H., Afshar H., Roohafza H., Esmailzadeh A., Feizi A. Relationship between Depression and Constipation: Results from a Large Cross-sectional Study in Adults. *Korean J Gastroenterol.* 2022 Aug 25; 80(2): 77-84. doi: 10.4166/kjg.2022.038.
29. Aldoori W.H., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Wing A.L., Trichopoulos D.V., Willett W.C. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60(5): 757-764. doi: 10.1093/ajcn/60.5.757.
30. Anderson J.W., Allgood L.D., Lawrence A., Altringer L.A., Jerdack G.R., Hengehold D.A., Morel J.G. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2000 Feb; 71(2): 472-479. doi: 10.1093/ajcn/71.2.472.
31. Anderson P., Dalziel K., Davies E., Fitzsimmons D., Hale J., Hughes A., Isaac J., Onishchenko K., Phillips C., Pockett R. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 2: The economic impact and burden of digestive disorders. *United European Gastroenterol J.* 2014 Dec; 2(6): 544-546. doi: 10.1177/2050640614554155.
32. Anorectal Manometry. Western Sydney University. URL: https://www.western-sydney.edu.au/gimotility/gi_disorders/anorectal_manometry.
33. Arco S., Saldaña E., Serra-Prat M., Palomera E., Ribas Y., Font S., Clavé P., Mundet L. Functional Constipation in Older Adults: Prevalence, Clinical Symptoms and Subtypes, Association with Frailty, and Impact on Quality of Life. *Gerontology.* 2022; 68(4): 397-406. doi: 10.1159/000517212.
34. Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jun; 105 (6): 1407-1411. doi: 10.1038/ajg.2009.655.
35. Ballou S., Katon J., Singh P., Rangan V., Lee H.N., McMahon C., Iturrino J., Lembo A., Nee J. Chronic Diarrhea and Constipation Are More Common in Depressed Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec; 17(13): 2696-2703. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.046.
36. Barnes N.M., Ahern G.P., Becamel C. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function. *Pharmacol Rev.* 2021 Jan; 73(1): 310-520. doi: 10.1124/pr.118.015552.
37. Beery R.M.M., Chokshi R.V. Overview of Constipation. In: Rose, MD, MEd, S. (eds). *Constipation.* Springer, New York, NY. 2014. doi: 10.1007/978-1-4939-0332-0_1.

38. 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 May; 31(9): 938-949. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04273.x.
39. Bharucha A.E., Chakraborty S., Sletten C.D. Common Functional Gastroenterological Disorders Associated With Abdominal Pain. *Mayo Clin Proc.* 2016 Aug; 91(8): 1118-1132. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.003.
40. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology.* 2020; 158(5): 1232-1249.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
41. Bharucha A.E., Sharma M. Painful and Painless Constipation: All Roads Lead to (A Change in) Rome. *Dig Dis Sci.* 2018 Jul; 63(7): 1671-1674. doi: 10.1007/s10620-018-5027-2.
42. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2009 Aug 27; 339: b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154.
43. Bilik S.E. *The trainer's bible.* New York: Athletic Trainer's Supply; 1928. p. 88. 11.
44. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J., Ruddy J., Ford A.C. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020 Nov 21; 396(10263): 1664-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
45. Bongers M.E., van Wijk M.P., Reitsma J.B., Benninga M.A. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics.* 2010 Jul; 126(1): e156-162. doi: 10.1542/peds.2009-1009.
46. Bouchard C. *Lectures on auto-intoxication in disease or self-poisoning of the individual.* Philadelphia: Davis; 1906. p. 15.
47. Bouchoucha M., Devroede G., Mary F., Bon C., Bejou B., Benamouzig R. Painful or Mild-Pain Constipation? A Clinically Useful Alternative to Classification as Irritable Bowel Syndrome with Constipation Versus Functional Constipation. *Dig Dis Sci.* 2018 Jul; 63(7): 1763-1773. doi: 10.1007/s10620-018-4995-6.
48. Brookes S.J., Dinning P.G., Gladman M.A. Neuroanatomy and physiology of colorectal function and defaecation: from basic science to human clinical studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Dec; 21 Suppl 2: 9-19. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01400.x.
49. Burkitt D.P., Trowell H.C., editors. *Western diseases: their emergence and prevention.* London: Arnold; 1960. p. 427.
50. Burkitt D.P., Trowell H.C. *Refined Carbohydrate Foods and Disease – Some Implications of Dietary Fibre.* London, England: Academic Press; 1975, Swann O.G., Kilpatrick M., Breslin M., Oddy W.H. Dietary fiber and its associations with depression and inflammation. *Nutr Rev.* 2020 May 1; 78(5): 394-411. doi: 10.1093/nutrit/nuz072.
51. Burkitt D.P., Walker A.R., Painter N.S. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet.* 1972 Dec 30; 2(7792): 1408-1412. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92974-1.

52. Camilleri M., Ford A.C., Mawe G.M., Dinning P.G., Rao S.S., Chey W.D., Simrén M., Lembo A., Young-Fadok T.M., Chang L. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 14; 3: 17095. doi: 10.1038/nrdp.2017.95.
53. Carpenter S., Rigaud M., Barile M., Priest T.J., Perez L., Ferguson J.B. An Interlinear Transliteration and English Translation of Portions of THE EBERS PAPYRUS Possibly Having to Do With Diabetes Mellitus based on the hieratic to hieroglyphic transcription by Walter Wreszinski Leipzig, 1913. NY. Bard College Annandale-on-Hudson; 1998: 1-22.
54. Cash B.D., Schoenfeld P., Chey W.D. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002 Nov; 97(11): 2812-2819. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.07027.x.
55. Chang L., Chey W.D., Imdad A., Almario C.V., Bharucha A.E., Diem S., Greer K.B., Hanson B., Harris L.A., Ko C., Murad M.H., Patel A., Shah E.D., Lembo A.J., Sultan S. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*. 2023 Jun; 164(7): 1086-1106. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.214.
56. Choi C.H., Chang S.K. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jan 31; 21(1): 4-7. doi: 10.5056/jnm14142. PMID: 25611063.
57. Chu H., Zhong L., Li H., Zhang X., Zhang J., Hou X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in china. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014: 532734. doi: 10.1155/2014/532734.
58. Clevers E., Lutin E., Cornelis J., Van Oudenhove L. Gastrointestinal symptoms in office workers are predicted by psychological distress and short sleep duration. *J Psychosom Res*. 2020 Nov; 138: 110230. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110230.
59. Corsetti M., Costa M., Bassotti G., Bharucha A.E., Borrelli O., Dinning P., Lorenzo C.D., Huizinga J.D., Jimenez M., Rao S., Spiller R., Spencer N.J., Roger Lentle R., Pannemans J., Thys A., Benninga M., Tack J. First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep; 16(9): 559-579. doi: 10.1038/s41575-019-0167-1.
60. Corsetti M., Landes S., Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Oct; 33(10): e14123. doi: 10.1111/nmo.14123. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33751780.
61. Cost of Constipation Report, UK, 2019. URL: <https://bowelinterestgroup.co.uk/resources/cost-of-constipation-report-2019-hcps/>.
62. Cozma-Petruț A., Loghin F., Miere D., Dumitrașcu D.L. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 7; 23(21): 3771-3783. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3771.

63. De Vries J., Birkett A., Hulshof T., Verbeke K., Gibes K. Effects of Cereal, Fruit and Vegetable Fibers on Human Fecal Weight and Transit Time: A Comprehensive Review of Intervention Trials. *Nutrients*. 2016 Mar 2; 8(3): 130. doi: 10.3390/nu8030130.
64. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep; 54(9): 2325-2340. doi: 10.1194/jlr.R036012.
65. Dettmar P.W., Sykes J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation. *Curr Med Res Opin*. 1998; 14(4): 227-233.
66. Dietary Management of Constipation. Dietitians of the Niagara Health System. 2008. URL: <https://www.niagarahealth.on.ca/files/Constipation2008.pdf>.
67. Dimidi E., Christodoulides S., Fragkos K.C., Scott S.M., Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct; 100(4): 1075-1084. doi: 10.3945/ajcn.114.089151.
68. Dinning P.G., Wiklendt L., Maslen L., Gibbins I., Patton V., Arkwright J.W., Lubowski D.Z., O'Grady G., Bampton P.A., Brookes S.J., Costa M. Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fiber-optic manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Oct; 26(10): 1443-1457. doi: 10.1111/nmo.12408.
69. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May; 150(6): 1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
70. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130(5): 1377-1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
71. Duan Z., Zeng R. Constipation. In: Wan X.H., Zeng R. (eds) *Handbook of Clinical Diagnostics*. Springer, Singapore. 2020. doi: 10.1007/978-981-13-7677-1_21.
72. Ebbell B.B., editor. *The Papyrus Ebers*. Copenhagen: Levin and Munksgaard. 1937. 135 p.
73. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J*. 2010; 8: 1462. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1462.
74. Eliwa S., Mahmoud S.H. Constipation. In: Mahmoud, S. (eds) *Patient Assessment in Clinical Pharmacy*. Springer, Cham. 2019. doi: 10.1007/978-3-030-11775-7_8.
75. El-Serag H.B., Olden K., Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(6): 1171-1185. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01290.x.
76. Enck P., Leinert J., Smid M., Köhler T., Schwille-Kiuntke J. Prevalence of constipation in the German population – a representative survey (GECCO). *United European Gastroenterol J*. 2016 Jun; 4(3): 429-437. doi: 10.1177/2050640615603009.

77. Engel G.L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977 Apr 8; 196(4286): 129-136. doi: 10.1126/science.847460.
78. Erdogan A., Rao S.S., Thiruvaiyaru D., Lee Y.Y., Coss Adame E., Valestin J., O'Banion M. Randomised clinical trial: mixed soluble/insoluble fibre vs. psyllium for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul; 44(1): 35-44. doi: 10.1111/apt.13647.
79. Evans-Barns H.M.E., King S.K., Southwell B.R., Hutson J.M. (2023). Constipation. In: Puri P., Höllwarth M.E. (eds) *Pediatric Surgery*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-81488-5_68.
80. Fang X., Lu S., Pan G. [An epidemiologic study of bowel habit in adult non-patient population in Beijing area]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2001 Nov 10; 81(21): 1287-1290. Chinese. PMID: 16200717.
81. Farthing M., Roberts S.E., Samuel D.G., Williams J.G., Thorne K., Morrison-Rees S., John A., Akbari A., Williams J.C. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J*. 2014 Dec; 2(6): 539-543. doi: 10.1177/2050640614554154.
82. Fleming V., Wade W.E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8(6): 514-550.
83. Flusberg M., Sahni V.A., Erturk S.M., Mortelet K.J. Dynamic MR defecography: assessment of the usefulness of the defecation phase. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196(4): 394-399. doi: 10.2214/AJR.10.4445.
84. Furness J.B., Callaghan B.P., Rivera L.R., Cho H.J. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 39-71. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
85. Furukawa Y., Cook I.J., Panagopoulos V., McEvoy R.D., Sharp D.J., Simula M. Relationship between sleep patterns and human colonic motor patterns. *Gastroenterology*. 1994 Nov; 107(5): 1372-1381. doi: 10.1016/0016-5085(94)90539-8.
86. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., Verbeke K., Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug; 14(8): 491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
87. Giuliano C., Milligan L.M. & Ivy C.C. Pelvic Floor Dysfunction. *Primary Care Occupational Therapy*. 2023. pp 375-385. doi.org/10.1007/978-3-031-20882-9_33.
88. Gonenne J., Esfandyari T., Camilleri M., Burton D.D., Stephens D.A., Baxter K.L., Zinsmeister A.R., Bharucha A.E. Effect of female sex hormone supplementation and withdrawal on gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Oct; 18(10): 911-918. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00808.x.
89. Goyal O., Bansal M., Sood A. Clinical and anorectal manometry profile of patients with functional constipation and constipation-predominant irritable bowel syn-

- drome. *Indian J Gastroenterol.* 2019 Jun; 38(3): 211-219. doi: 10.1007/s12664-019-00953-8.
90. Guilera M., Balboa A., Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005 May; 100(5): 1174-1184. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40674.x.
91. Gunn D., Abbas Z., Harris H.C., Major G., Hoad C., Gowland P., Marciani L., Gill S.K., Warren F.J., Rossi M., Remes-Troche J.M., Whelan K., Spiller R.C. Psyllium reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and in vitro fermentation studies. *Gut.* 2022 May; 71(5): 919-927. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324784.
92. Halder S.L., Locke G.R. III, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. III, Talley N.J. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterol.* 2007; 133: 799-807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
93. Heaney R.P., Weaver C.M. Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43(3): 261-263. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07333.x.
94. Heitmann P.T., Vollebregt P.F., Knowles C.H., Lunniss P.J., Dinning P.G., Scott S.M. Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov; 18(11): 751-769. doi: 10.1038/s41575-021-00487-5.
95. Heredia D.J., Dickson E.J., Bayguinov P.O., Hennig G.W., Smith T.K. Colonic elongation inhibits pellet propulsion and migrating motor complexes in the murine large bowel. *J Physiol.* 2010 Aug 1; 588(Pt 15): 2919-2934. doi: 10.1113/jphysiol.2010.191445.
96. Herz M.J., Kahan E., Zalevski S., Aframian R., Kuznitz D., Reichman S. Constipation: a different entity for patients and doctors. *Fam Pract.* 1996 Apr; 13(2): 156-159. doi: 10.1093/fampra/13.2.156.
97. Hipsley H.E. Dietary "fibre" and pregnancy toxæmia. *Br Med J.* 1953 Aug 22; 2(4833): 420-422. doi: 10.1136/bmj.2.4833.420. PMID: 13066743.
98. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K., Kaiho Y., Watanabe T., Zhang S., Sugawara Y., Tsuji I. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis.* 2016 Mar; 246: 251-256. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
99. Hosseinzadeh S.T., Poorsaadati S., Radkani B., Frootan M. Psychological disorders in patients with chronic constipation. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2011 Summer; 4(3): 159-163.
100. Hotz J., Plein K. Wirkung von Plantago-Samenschalen im Vergleich zu Weizenkleie auf Stuhlfrequenz und Beschwerden beim Colon-irritabile-Syndrom mit Obstipation. *Med. Klin.* 89, 645-651, 1994.
101. Houghton L.A. Bloating in constipation: relevance of intraluminal gas handling. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Feb; 25(1): 141-150. doi: 10.1016/j.bpg.2010.12.009.

102. Jiang Y., Wang Y., Wang M., Lin L., Tang Y. Clinical significance and related factors of rectal hyposensitivity in patients with functional defecation disorder. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 21; 10: 1119617. doi: 10.3389/fmed.2023.1119617.
103. Johanson J.F. Review of the treatment options for chronic constipation. *Med-GenMed*. 2007 May 2; 9(2): 25.
104. Kallman H. Constipation in the elderly. *Am Fam Physician*. 1983 Jan; 27(1): 179-184.
105. Kano M., Muratsubaki T., Van Oudenhove L., Morishita J., Yoshizawa M., Kohno K., Yagihashi M., Tanaka Y., Mugikura S., Dupont P., Ly H.G., Takase K., Kanazawa M., Fukudo S. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2017 Sep 29; 7(1): 12425. doi: 10.1038/s41598-017-09635-x.
106. Kashyap P.C., Marcobal A., Ursell L.K., Larauche M., Duboc H., Earle K.A., Sonnenburg E.D., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Million M., Tache Y., Pasricha P.J., Knight R., Farrugia G., Sonnenburg J.L. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology*. 2013 May; 144(5): 967-977. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.047.
107. Kellogg J.H. *The Itinerary of a Breakfast*. New York, London: Funk & Wagnalls Company, 1920. 210 p.
108. Kellogg J.H. *Autointoxication or intestinal toxemia*. Battle Creek: The Modern Medicine Publishing Co; 1919. p. 3, 4.
109. Khalif I.L., Quigley E.M., Konovitch E.A., Maximova I.D. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005 Nov; 37(11): 838-849. doi: 10.1016/j.dld.2005.06.008.
110. Knowles C.H., Scott S.M., Lunniss P.J. Slow transit constipation: a disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci*. 2001 Feb; 46(2): 389-401. doi: 10.1023/a:1005665218647.
111. Koppen I.J.N., Vriesman M.H., Saps M., Rajindrajith S., Shi X., van Etten-Jamaludin F.S., Di Lorenzo C., Benninga M.A., Tabbers M.M. Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018 Jul; 198: 121-130.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.029. Epub 2018 Apr 12.
112. Lee K.M., Paik C.N., Chung W.C., Yang J.M., Choi M.G. Breath methane positivity is more common and higher in patients with objectively proven delayed transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun; 25(6): 726-732. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835eb916.
113. Lee S.M., Han H.W., Yim S.Y. Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food Funct*. 2015 Feb; 6(2): 492-500. doi: 10.1039/c4fo00731j.
114. Lembo A., Camilieri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003; 349(14): 1360-1368. doi: 10.1056/NEJMra020995.5.
115. Lewis S.J., Heaton K.W. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut*. 1997 Aug; 41(2): 245-251. doi: 10.1136/gut.41.2.245.

116. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Sep; 32(9):920-924. doi: 10.3109/00365529709011203.
117. Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., Zou H., Hou Y., Pan Y., Wu M., Xie Q., Lin Q. Association between Depression, Anxiety Symptoms and Gut Microbiota in Chinese Elderly with Functional Constipation. *Nutrients.* 2022 Nov 25; 14(23): 5013. doi: 10.3390/nu14235013.
118. Lindberg G., Hamid S.S., Malfertheiner P., Thomsen O.O., Fernandez L.B., Garisch J., Thomson A., Goh K.-L., Tando R., Fedail S., Wong B.C.Y., Khan A.G., Krabshuis J.H., LeMair A. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation – a global perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Jul; 45(6): 483-487. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914.
119. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006 Apr; 130(5): 1480-1491. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
120. López J.C., Villanueva R., Martínez-Hernández D., Albaladejo R., Regidor E., Calle M.E. Plantago ovata consumption and colorectal mortality in Spain, 1995-2000. *J Epidemiol.* 2009; 19(4): 206-211. doi: 10.2188/jea.je20080059.
121. Lunniss P.J., Gladman M.A., Benninga M.A., Rao S.S. Pathophysiology of evacuation disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Dec; 21 Suppl 2: 31-40. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01402.x.
122. Lyford G.L., He C.L., Soffer E., Hull T.L., Strong S.A., Senagore A.J., Burgart L.J., Young-Fadok T., Szurszewski J.H., Farrugia G. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut.* 2002 Oct; 51(4): 496-501. doi: 10.1136/gut.51.4.496.
123. Marquis P., De La Loge C., Dubois D., McDermott A., Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol.* 2005 May; 40(5): 540-551. doi: 10.1080/00365520510012208.
124. Mathias M. Autointoxication and historical precursors of the microbiome-gut-brain axis. *Microb Ecol Health Dis.* 2018 Nov 27; 29(2): 1548249. doi: 10.1080/16512235.2018.1548249.
125. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Jul 13; 12(8): 453-466. doi: 10.1038/nrn3071.
126. McCrea G.L., Miaskowski C., Stotts N.A., Macera L., Varma M.G. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Apr; 37(4): 737-745. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.016.
127. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb 18: S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
128. Miller L.E., Tennilä J., Ouweland A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014 Jul 12; 7: 241-248. doi: 10.2147/CEG.S58952.

129. Mitsuhashi S., Ballou S., Jiang Z.G., Hirsch W., Nee J., Iturrino J., Cheng V., Lembo A. Characterizing Normal Bowel Frequency and Consistency in a Representative Sample of Adults in the United States (NHANES). *Am J Gastroenterol.* 2018 Jan; 113(1): 115-123. doi: 10.1038/ajg.2017.213.
130. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Sof-fer E.E., Spiegel B.M., Ford A.C. The Effect of Dietary Intervention on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Aug 20; 6(8): e107. doi: 10.1038/ctg.2015.21.
131. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E. et al. Multicenter, 4-week, double blind, randomized, placebo controlled trial of sodium pico-sulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastro-entrol.* 2010; 105(4): 897-903. doi: 10.1038/ajg.2010.41.
132. Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in chil-dren and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Feb; 25(1): 3-18. 10.1016/j.bpg.2010.12.010.
133. Mugie S.M., Koppen I.J.N., van den Berg M.M., Groot P.F.C., Reneman L., de Ruiten M.B., Benninga M.A. Brain processing of rectal sensation in adoles-cents with functional defecation disorders and healthy controls. *Neurogastro-entrol Motil.* 2018 Mar; 30(3). doi: 10.1111/nmo.13228.
134. Mukhtar K., Nawaz H., Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 2019 Feb 7; 25(5): 552-566. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.552.
135. Nandhra G.K., Mark E.B., DiTanna G.L., Haase A.-M., Poulsen J., Christodoulides S., Kung V., Klinge M.W., Knudsen K., Borghammer P., Andersen K.O., Fynne L., Sut-ter N., Schlageter V., Krogh K., Drewes A.M., Birch M., Scott S.M. Normative val-ues for region-specific colonic and gastrointestinal transit times in 111 healthy volunteers using the 3D-Transit electromagnet tracking system: Influence of age, gender, and body mass index. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Feb; 32(2): e13734. doi: 10.1111/nmo.13734.
136. Narayanan S., Pitchumoni C.S. (2021). Dietary Fiber. In: Pitchumoni C.S., Dhar-marajan T. (eds) *Geriatric Gastroenterology.* Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-30192-7_27.
137. Nullens S., Nelsen T., Camilleri M., Burton D., Eckert D., Iturrino J., Vazquez-Roque M., Zinsmeister A.R. Regional colon transit in patients with dys-synergic defaecation or slow transit in patients with constipation. *Gut.* 2012 Aug; 61(8): 1132-1139. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301181.
138. Pan R., Wang L., Xu X., Chen Y., Wang H., Wang G., Zhao J., Chen W. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. *Nutrients.* 2022 Sep 8; 14(18): 3704. doi: 10.3390/nu14183704.
139. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al. Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., Jensen E.T., Shaheen N.J., Barritt A.S., Lieber S.R., Kochar B., Barnes E.L., Fan Y.C., Pate V., Galanko J., Baron T.H., Sandler R.S. Burden and Cost of Gastrointestinal,

- Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019 Jan; 156(1): 254-272.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
140. Peters H.P., De Vries W.R., Vanberge-Henegouwen G.P., Akkermans L.M. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001 Mar; 48(3): 435-439. doi: 10.1136/gut.48.3.435.
 141. Piloni V., Tosi P., Vernelli M. MR-defecography in obstructed defecation syndrome (ODS): technique, diagnostic criteria and grading. *Tech Coloproctol*. 2013 Oct; 17(5): 501-510. doi: 10.1007/s10151-013-0993-z.
 142. Pimental M., Gunsalus R.P., Rao S.S.C. et al. Methanogens in human health and disease. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2012; 1: 28-33.
 143. Pithawa A.K. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Med J Armed Forces India*. 2007 Apr; 63(2): 205. doi: 10.1016/S0377-1237(07)80085-2.
 144. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019 Jul; 157(1): 97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
 145. Raahave D., Christensen E., Loud F.B., Knudsen L.L. Correlation of bowel symptoms with colonic transit, length, and faecal load in functional faecal retention. *Dan Med Bull*. 2009 May; 56(2): 83-88.
 146. Rajindrajith S., Devanarayana N.M., Benninga M.A. Constipation-associated and nonretentive fecal incontinence in children and adolescents: an epidemiological survey in Sri Lanka. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Oct; 51(4): 472-476. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d33b7d.
 147. Rania Farouk El Sayed, Celine D. Alt, Francesca Maccioni, Matthias Meissnitzer, Gabriele Masselli, Lucia Manganaro, Valeria Vinci, Dominik Weishaupt. Magnetic resonance imaging of pelvic floor dysfunction – joint recommendations of the ESUR and ESGAR Pelvic Floor Working Group. *European Radiology*. 2017; 27(5): 2067. doi: 10.1007/s00330-016-4471-7.
 148. Rao S.S., Tuteja A.K., Vellema T., Kempf J., Stessman M. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Sep; 38(8): 680-685. doi: 10.1097/01.mcg.0000135929.78074.8c.
 149. Reynolds A., Mann J., Cummings J., Winter N., Mete E., Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019 Feb 2; 393(10170): 434-445. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9.
 150. Roager H.M., Hansen L.B., Bahl M.I., Frandsen H.L., Carvalho V., Gøbel R.J., Dalggaard M.D., Plichta D.R., Sparholt M.H., Vestergaard H., Torben Hansen T., Sichert-Pontén T., Nielsen H.B., Pedersen O., Lauritzen L., Kristensen M., Gupta R., Licht T.R. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol*. 2016 Jun 27; 1(9): 16093. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.93.
 151. Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E., Ockene J., Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am*

- J Med. 2011 Aug; 124(8): 714-723. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026. Epub 2011 Jun 12.
152. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011 Oct; 25 Suppl B (Suppl B): 11B-15B. doi: 10.1155/2011/974573.
153. Schindlbeck N.E., Müller-Lissner S.A. Ballaststoffe. Nichtverdauliche pflanzliche Nahrungsbestandteile und Kolonfunktion [Dietary fiber. Indigestible dietary plant constituents and colon function]. *Med Monatsschr Pharm*. 1988 Oct; 11(10): 331-336. German.
154. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr 30; 23(2): 151-163. doi: 10.5056/jnm16214.
155. Scott S.M., Simrén M., Farmer A.D., Dinning P.G., Carrington E.V., Benninga M.A., Burgell R.E., Dimidi E., Fikree A., Ford A.C., Fox M., Hoad C.L., Knowles C.H., Krogh K., Nugent K., Remes-Troche J.M., Whelan K., Corsetti M. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 1: Epidemiology, diagnosis, clinical associations, pathophysiology and investigation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jun; 33(6): e14050. doi: 10.1111/nmo.14050.
156. Sharma A., Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 239: 59-74. doi: 10.1007/164_2016_111. PMID: 28185025.
157. Sharma A., Rao S.S.C., Kearns K., Orleck K.D., Waldman S.A. Review article: diagnosis, management and patient perspectives of the spectrum of constipation disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jun; 53(12): 1250-1267. doi: 10.1111/apt.16369.
158. Shatri H., Faisal E., Abdullah M., Syam A.F., Utari A.P., Muzellina V.N., Nursyirwan S.A., Lamuri A. Depression Symptoms and Inflammation in Chronic Functional Constipation Patients. *Acta Med Indones*. 2023 Jan; 55(1): 33-39.
159. Southwell B.R. Colon lengthening slows transit: is this the mechanism underlying redundant colon or slow transit constipation? *J Physiol*. 2010 Sep 15; 588 (Pt 18): 3343. doi: 10.1113/jphysiol.2010.196121.
160. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., Whitehead W.E., Dumitrascu D.L., Fang X., Fukudo S., Kellow J., Okeke E., Quigley E.M.M., Schmulson M., Whorwell P., Archampong T., Adibi P., Andresen V., Benninga M.A., Bonaz B., Bor S., Fernandez L.B., Choi S.C., Corazziari E.S., Franciconi C., Hani A., Lazebnik L., Lee Y.Y., Mulak A., Rahman M.M., Santos J., Setshedi M., Syam A.F., Vanner S., Wong R.K., Lopez-Colombo A., Costa V., Dickman R., Kanazawa M., Keshteli A.H., Khatun R., Maleki I., Poitras P., Pratap N., Stefanuyuk O., Thomson S., Zeevenhooven J., Palsson O.S. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160(1): 99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
161. Stemmerman W. Intestinal management for longer, happier life. Asheville, NC: Arden; 1928. p. 25, 28.

162. Soares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep; 106(9): 1582-1591; quiz 1581, 1592. doi: 10.1038/ajg.2011.164.
163. Sun S.X., Dibonaventura M., Purayidathil F.W., Wagner J.S., Dabbous O., Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci*. 2011 Sep; 56(9): 2688-2695. doi: 10.1007/s10620-011-1639-5.
164. Sundbøll J., Szépligeti S.K., Adelborg K., Szentkúti P., Gregersen H., Sørensen H.T. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open*. 2020 Sep 1; 10(9): e037080. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037080.
165. Tack J., Müller-Lissner S., Stanghellini V., Boeckstaens G., Kamm M.A., Simren M., Galmiche J.P., Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Aug; 23(8): 697-710. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
166. Talley N.J., Fleming K.C., Evans J.M., O'Keefe E.A., Weaver A.L., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Constipation in an elderly community: a study of prevalence and potential risk factors. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jan; 91(1): 19-25.
167. Talley N.J., Jones M., Nuyts G., Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol*. 2003 May; 98(5): 1107-1111. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x.
168. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan; 7(1): 9-19. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.
169. Thompson W.G., Dotevall G., Drossman D.A., Heaton K.W., Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int*. 1989: 92-95.
170. Tottey W., Fera-Gervasio D., Gaci N., Laillet B., Pujos E., Martin J.F., Sebedio J.L., Sion B., Jarrige J.F., Alric M., Brugère J.F. Colonic Transit Time Is a Driven Force of the Gut Microbiota Composition and Metabolism: In Vitro Evidence. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jan 30; 23(1): 124-134. doi: 10.5056/jnm16042.
171. Tran K., Brun R., Kuo B. Evaluation of regional and whole gut motility using the wireless motility capsule: relevance in clinical practice. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jul; 5(4): 249-260. doi: 10.1177/1756283X1243787.
172. Tse Y., Armstrong D., Andrews C.N., Bitton A., Bressler B., Marshall J., Liu L.W. Treatment Algorithm for Chronic Idiopathic Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Derived from a Canadian National Survey and Needs Assessment on Choices of Therapeutic Agents. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2017: 8612189. doi: 10.1155/2017/8612189.
173. Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., Halpert A.D., Keefer L., Lackner J.M., Murphy T.B., Naliboff B.D., Levy R.L. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18: S0016-5085(16)00218-3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.

174. Vandeputte D., Falony G., Vieira-Silva S., Tito R.Y., Joossens M., Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*. 2016 Jan; 65(1): 57-62. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309618.
175. Vazquez Roque M., Bouras E.P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 919-930. doi: 10.2147/CIA.S54304.
176. Vollebregt P.F., Burgell R.E., Hooper R.L., Knowles C.H., Scott S.M. Clinical Impact of Rectal Hyposensitivity: A Cross-Sectional Study of 2,876 Patients With Refractory Functional Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2021 Apr; 116(4): 758-768. doi: 10.14309/ajg.0000000000001039.
177. Vriesman M.H., Koppen I.J.N., Camilleri M., Di Lorenzo C., Benningal M.A. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 21-39. doi: 10.1038/s41575-019-0222-y.
178. Wald A., Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., Richter E., Schuijt C., Mandel K.G. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15; 31(2): 274-284. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04169.x.
179. Wald A., Scarpignato C., Kamm M.A., Mueller-Lissner S., Helfrich I., Schuijt C., Bubeck J., Limoni C., Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul 15; 26(2): 227-236. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03376.x.
180. Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., Helfrich I., Schuijt C., Mandel K.G. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(7): 917-930. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x.
181. Wang J., Wang L., Yu Q., Tang N., Mei C., Zhang H., Wang G., Lu J., Chen W. Characteristics of the Gut Microbiome and Serum Metabolome in Patients with Functional Constipation. *Nutrients*. 2023 Apr 6; 15(7): 1779. doi: 10.3390/nu15071779.
182. Wang J.K., Yao S.K. Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Sep 21; 2021: 5560310. doi: 10.1155/2021/5560310.
183. Warnecke G. Darmregulation in der Gynakologie durch biologische Verbesserung der Motilitat. *Med. Welt* 36, 1011-1013, 1985.
184. Waseem M.R., Shin A., Siwec R., James-Stevenson T., Bohm M., Rogers N., Wo J., Waseem L., Gupta A., Jarrett M., Kadariya J., Xu H. Associations of Fecal Short Chain Fatty Acids With Colonic Transit, Fecal Bile Acid, and Food Intake in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023 Jan 1; 14(1): e00541. doi: 10.14309/ctg.0000000000000541.
185. Whorton J. Civilisation and the colon: constipation as the "disease of diseases". *BMJ*. 2000 Dec 23-30; 321(7276): 1586-1589. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1586.

186. Wolf P.G., Parthasarathy G., Chen J., O'Connor H.M., Chia N., Bharucha A.E., Gaskins H.R. Assessing the colonic microbiome, hydrogenogenic and hydrogenotrophic genes, transit and breath methane in constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Oct; 29(10): 1-9. doi: 10.1111/nmo.13056.
187. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Constipation; 2007.
188. Constipation: Information for adults. Western Sydney University. URL: www.westernsydney.edu.au/__data/assets/pdf_file/0007/874015/Constipation.pdf.
189. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 7; 10(8): e0127815. doi: 10.1371/journal.pone.0127815. PMID: 26252008.
190. Yu T., Ding Y., Qian D., Lin L., Tang Y. Characteristics of fecal microbiota in different constipation subtypes and association with colon physiology, lifestyle factors, and psychological status. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023 Feb 27; 16: 17562848231154101. doi: 10.1177/17562848231154101.
191. Yu T., Qian D., Zheng Y., Jiang Y., Wu P., Lin L. Rectal Hyposensitivity Is Associated With a Defecatory Disorder But Not Delayed Colon Transit Time in a Functional Constipation Population. *Medicine (Baltimore).* 2016 May; 95(19): e3667. doi: 10.1097/MD.0000000000003667.
192. Zhang S., Wang R., Li D., Zhao L., Zhu L. Role of gut microbiota in functional constipation. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2021 Aug 6; 9(5): 392-401. doi: 10.1093/gastro/goab035.
193. Zheng C., Yang Z., Kong L., Gao Z., Lu T., Zhang H. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Elderly-Constipation Impact Scale: a translation and validation study. *BMC Public Health.* 2023 Jul 13; 23(1): 1345. doi: 10.1186/s12889-023-16231-4.
194. Zhuang M., Shang W., Ma Q., Strappe P., Zhou Z. Abundance of Probiotics and Butyrate-Production Microbiome Manages Constipation via Short-Chain Fatty Acids Production and Hormones Secretion. *Mol Nutr Food Res.* 2019 Dec; 63(23): e1801187. doi: 10.1002/mnfr.201801187.

