

Запор как междисциплинарная проблема: в фокусе – роль кишечной микрофлоры

¹ Московский
клинический
научно-практический
центр им. А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Евразийская
ассоциация терапевтов,
Москва

⁵ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва

⁶ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования, Москва

⁷ Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии,
Москва

⁸ СМ-Клиника,
Санкт-Петербург

⁹ Клиника «Креде
Эксперто», Москва

¹⁰ Институт
клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
Сеченовского
университета, Москва

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, Г.П. Арутюнов, д.м.н., проф.^{4, 5},
Е.А. Шестакова, д.м.н., проф.^{6, 7}, Т.А. Ильчишина, к.м.н.⁸,
Э.М. Джобава, д.м.н.⁹, М.Ю. Швецов, к.м.н.¹⁰

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Арутюнов Г.П., Шестакова Е.А. и др. Запор как междисциплинарная проблема: в фокусе – роль кишечной микрофлоры. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-46-54

Запор – частая проблема, распространенность которой нарастает с возрастом. Нередко оставаясь недиагностированным, запор связан с рядом серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, хронической болезнью почек. Нарушение опорожнения кишечника может негативно сказаться и в период беременности. В основе успешного лечения запора лежит назначение современных препаратов с установленной клинической эффективностью и безопасностью, таких как лактулоза. В статье представлены особенности лактулозы, механизм действия которой обеспечивает как слабительный, так и пребиотический эффекты. Восстановление микрофлоры кишечника особенно важно у коморбидных пациентов в связи с повышенным риском осложнений некоторых хронических заболеваний. Возможность использования в разные возрастные периоды, особенно у чувствительных категорий – детей, беременных и пожилых пациентов, а также безопасность длительного применения обеспечивает преимущества лактулозы для лечения запора.

Ключевые слова: запор, нарушение микрофлоры кишечника, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, беременность, лактулоза

Запор – частая патология, распространенность которой значительно варьирует в зависимости от изучаемой популяции. Средняя распространенность запоров среди взрослых оценивается в 16% во всем мире – от 0,7 до 79%; в возрасте от 60 до 110 лет – 33,5% [1].

Нередко оставаясь недиагностированным, запор связан с рядом серьезных заболеваний. Понимание роли кишечной микрофлоры в патогенезе запора открывает новые перспективы в разработке терапевтических подходов, направленных на модуляцию микробиоты.

Проблема запора в практике клинициста

Запором принято считать опорожнение кишечника реже трех раз в неделю. Для запора характерен не только редкий, но и твердый, небольшими порциями стул

(первый и второй типы по Бристольской шкале: «отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками»), наличие ощущения неполного опорожнения прямой кишки, необходимость избыточного натуживания. При хроническом запоре появляется необходимость приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, трансанальное или трансвагинальное ручное пособие). Для хронического запора характерна продолжительность не менее трех месяцев [2].

Первичный (функциональный) запор – заболевание функциональной природы, при котором отсутствуют органические (структурные) изменения. Вторичный запор – симптом, который служит проявлением другого заболевания [3].



Проблема хронических запоров часто остается недиагностированной, чему способствуют как пациенты, так и врачи. Так, А. Тамуга и соавт. показали, что только около 5% пациентов с хроническими запорами обращаются за медицинской помощью [4]. В свою очередь, клиницисты при сборе анамнеза не всегда уточняют наличие проблем с дефекацией у пациента, что приводит к низкому уровню выявления и отсроченному началу лечения данной патологии [1, 4]. Кроме того, сочетание запоров с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) может негативно сказываться на их течении и прогнозе [5–7]. У пациентов с коморбидной патологией особенно важно уделять внимание своевременной диагностике и лечению запоров.

Причину возникновения запора удается установить далеко не у всех пациентов, в т.ч. и при длительном наблюдении за ними [3]. С учетом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна выделяют:

- запор, связанный с замедлением транзита;
- запор, связанный с нарушением акта дефекации;
- запор с нормальным транзитом.

В развитии запора, связанного с нормальным транзитом и с замедлением транзита содержимого по кишечнику важную роль играет кишечная микрофлора [8].

Роль микрофлоры кишечника в развитии запора

Микробиота человеческого организма – сложное сообщество, включающее по меньшей мере 100 триллионов микробных клеток. Они выполняют множество функций: микробиота участвует в преобразовании и хранении энергии, различных метаболических процессах, таких как ферментация и расщепление непереваренных углеводов [9]. Микробиота кишечника, на которую приходится большая часть микробиоты организма, взаимодействует с иммунной системой, подавая сигналы к созреванию иммунных клеток [9]. Нарушение состава микрофлоры, или дисбиоз, может негативно влиять на здоровье пациентов. Выделяют несколько механизмов влияния дисбиоза кишечника на организм [10–12].

Повышение проницаемости кишечной стенки, что создает риск для проникновения патогенов и токсинов в кровоток. В результате развивается воспалительный процесс, осложняющий течение различных заболеваний: в частности, проникновение в кровь через нарушенный кишечный барьер эндотоксина (липополисахарида) может приводить к повреждению эндотелия сосудов и увеличивать риск развития и прогрессирования атеросклероза.

Снижение концентрации важных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Они являются источником энергии для колоницитов и глюконеогенеза в печени, регулируют чувствительность к инсулину и стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в кишечнике. Также КЖК участвуют в стимуляции синтеза муцина и в сохранении целостности кишечного барьера, стимулируют экспрессию белков плотных контактов,

соединяющих клетки кишечного эпителия и контролирующих проницаемость кишечного барьера.

Изменение pH в кишечнике. Каждый отдел ЖКТ имеет оптимальный уровень pH. Кислотность может как способствовать, так и подавлять рост определенных бактерий. Например, при более низком pH (< 5,5) рост важнейших бактерий группы *Bacteroides* spp. значительно снижается.

Известно, что дисбиоз кишечника коррелирует с хроническим запором. Результаты исследований, в которых анализировали состав кишечной микрофлоры у пациентов с запором, связанным с синдромом раздраженного кишечника, показали снижение уровня *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. и увеличение потенциально патогенных *Pseudomonas aeruginosa* и *Campylobacter jejuni* [13].

С нарушением состава кишечной микрофлоры и запором также связан ряд других заболеваний и состояний [9].

Запор и сердечно-сосудистая патология

Доказано, что запор ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Запор и артериальная гипертензия (АГ) могут быть связаны посредством нескольких механизмов (рис. 1) [14]:

- повышенное всасывание воды из кишечника при запоре способствует повышению объема циркулирующей крови и тем самым повышению артериального давления (АД);
- изменения в микробиоте кишечника при запоре могут увеличивать риск развития атеросклероза и гипертонии вследствие воздействия метаболитов микробиоты и эндотоксинов бактерий;
- натуживание во время опорожнения кишечника кратковременно повышает АД, создает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что повышает риск сердечно-сосудистых событий. У пожилых людей повышение АД наблюдается непосредственно перед дефекацией (+15 мм рт. ст.), во время дефекации (+29 мм рт. ст.) и сохраняется в течение часа после дефекации (+11 мм рт. ст.).

Определенные группы лекарственных средств, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), способны вызывать или усугублять запоры. К ним относятся:

- β-адреноблокаторы;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- блокаторы кальциевых каналов;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- диуретики.

С запором также связан прием и других групп лекарственных препаратов, которые могут применяться в т.ч. и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- антихолинергические препараты, показаны при гиперактивном мочевом пузыре, психических расстройствах;
- препараты железа, используемые для коррекции анемии, особенно у пожилых пациентов;
- антидепрессанты.

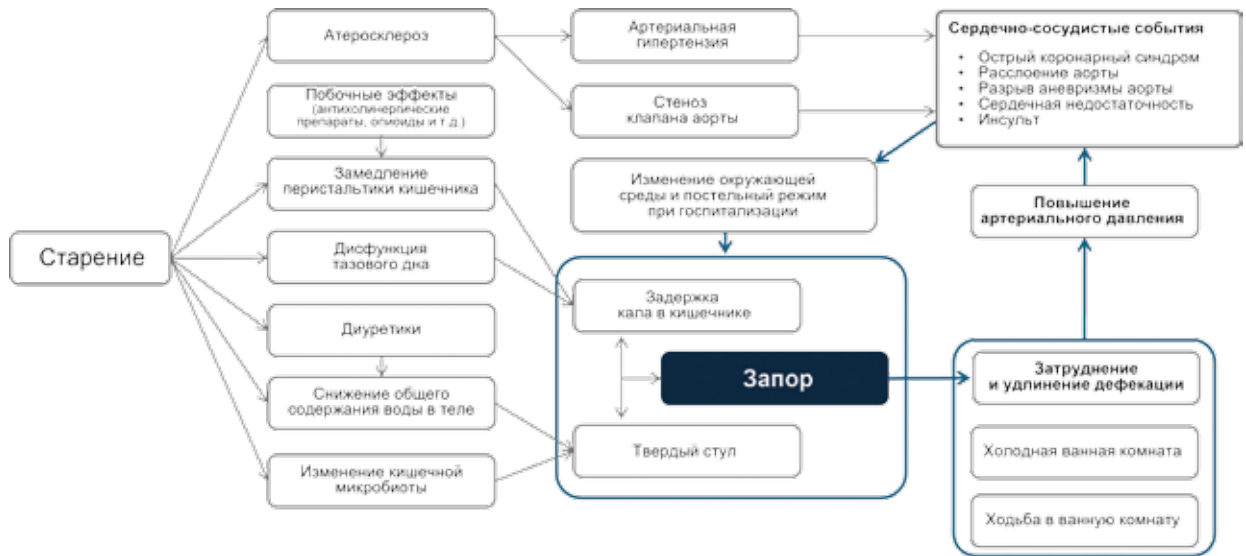


Рис. 1. Связь между запором и сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [14])

Количество дефекаций у пациентов с ССЗ может снижаться при госпитализации в связи с уменьшением двигательной активности и постельным режимом. Показана связь между запорами, повышенной смертностью и сердечно-сосудистыми событиями. Она продемонстрирована в исследовании, проведенном К. Sumida и соавт. (рис. 2) [15]. Пациенты с запорами имеют на 12% более высокую общую смертность (относительный риск (ОР) 1,12 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,11–1,13)) по сравнению с пациентами без запоров. У пациентов с запорами на 11% чаще встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОР = 1,11 (95% ДИ 1,08–1,14)) и на 19% чаще инсульт (ОР = 1,19 (95% ДИ 1,15–1,22)) [15]. Важно отметить, что смертность возрастает при наличии запоров с течением времени значимо выше, чем при отсутствии запоров ($p < 0,001$). Повышенный риск сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с нелеченым запором подтвер-

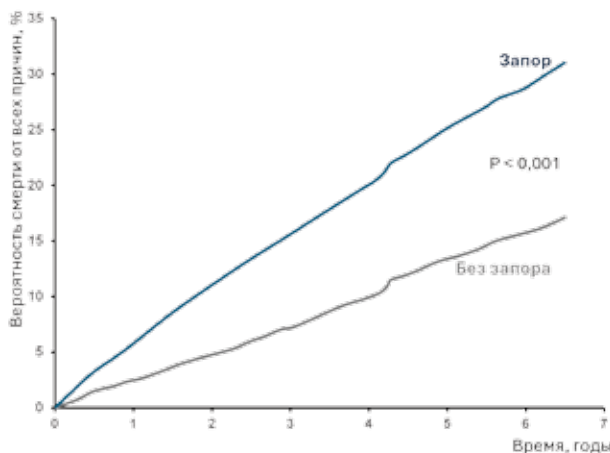


Рис. 2. Смертность в зависимости от наличия или отсутствия запора (адаптировано из [15])

дили и результаты исследования С.Р. Judkins и соавт., опубликованные в 2023 г. [5]. У 132 889 (24,6%) из 541 172 пациентов отмечались запор и АГ. При этом запор был ассоциирован с повышенным риском развития АГ. Пациенты с запором почти в два раза чаще страдали АГ по сравнению с пациентами без запоров (ОР 1,96 (95% ДИ 1,94–1,99)). Также у пациентов с запором в 1,5 раза выше риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ОР 1,58 (95% ДИ 1,55–1,61)).

Отмечен потенцирующий эффект запора и АГ на риски ССО: одновременное наличие у пациента обоих заболеваний увеличивало риски ССО в 6,5 раз (ОР 6,53 (95% ДИ 6,40–6,66)) (рис. 3).

Запор и сахарный диабет

Запор – распространенное осложнение у пациентов с сахарным диабетом (СД). В некоторых исследованиях частота запоров у пациентов с СД достигала 60% [6].

Патогенез запора у пациентов с СД может быть обусловлен действием ряда факторов [16, 17]:

- диабетическая автономная нейропатия;
- влияние сахароснижающей терапии (в т.ч. агонистов рецепторов ГПП-1);
- изменение микробиоты;
- образ жизни (питание с ограничением углеводов и продуктов, богатых клетчаткой);
- дегидратация.

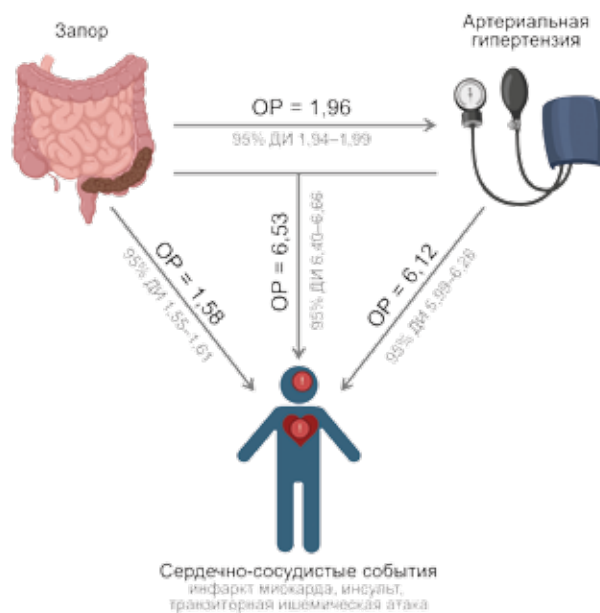
Диабетическая автономная нейропатия развивается вследствие длительного течения некомпенсированного СД. Распространенность гастроинтестинальной формы автономной нейропатии трудно объективно оценить, однако ряд исследователей отмечают, что после 20-летнего анамнеза СД нейропатия выявляется у 40–50% пациентов [18]. На этапе развития данного осложнения терапевтические подходы ограничены

симптоматическими препаратами [19], в связи с чем основные мероприятия по снижению заболеваемости автономной нейропатией должны быть направлены на максимально тщательный контроль гликемии с дебюта СД.

Различные классы сахароснижающих препаратов по-разному влияют на функцию ЖКТ [20]. Метформин, являющийся стартовым препаратом для лечения СД 2-го типа (СД 2), наиболее часто вызывает диарею и тошноту [21]. А набирающий популярность класс агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (арГПП-1), напротив, характеризуется более высокой частотой запоров [22]. Чаше всего запор на фоне назначения арГПП-1 сопровождается также тошнотой, чувством переполнения и вздутия. Данные симптомы наиболее выражены в первые месяцы от начала приема препаратов, затем выраженность их снижается.

Изучение микробиоты кишечника у пациентов с СД является перспективным научным направлением, так как до настоящего момента нет точного понимания причинно-следственной связи между развитием нарушений углеводного обмена и трансформацией кишечной микробиоты. Ряд работ свидетельствует о возможном первичном влиянии кишечного микробиома как триггера развития СД 2 [23]. Одним из ключевых механизмов, с помощью которого микробиота влияет на углеводный обмен, является производство КЖК. Эти метаболиты могут улучшать чувствительность к инсулину и снижать воспаление [24]. Поэтому изменение количества и состава КЖК может влиять на контроль углеводного обмена. Однако изменение микробиоты у пациентов с СД может происходить вторично как на фоне коррекции типа питания, так и применения лекарственных препаратов и иных методов лечения, таких как бариатрические операции. В исследованиях на базе ФГБУ НМИЦ эндокринологии проводили оценку влияния минигастрошунтирования на развитие ремиссии СД 2 и изменение состава кишечной микробиоты. По результатам исследования было показано, что оперативное вмешательство приводило к высокой частоте достижения ремиссии СД 2 через шесть месяцев наблюдения, что сопровождалось транзиторным изменением состава кишечной микробиоты и тенденцией к возвращению ее к исходному фенотипу. При этом изменения представленности некоторых таксонов бактерий (*Fusobacterium*, *Escherichia/Shigella*, *Gemella*) сохранялись к концу наблюдения [25].

Изменение варианта питания и отсутствие адекватной компенсации СД с развитием выраженной полиурии могут приводить к обратимым нарушениям моторики ЖКТ. Диета с низким содержанием углеводов, популярная среди пациентов с СД 2, может привести к недостаточному потреблению клетчатки, необходимой для нормального функционирования кишечника [26]. При повышенном диурезе и снижении объема жидкости в организме у пациентов с СД каловые массы становятся более твердыми и сухими [27].



Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Связь запоров с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [5])

Таким образом, запор при СД может иметь множество причин и является частой проблемой, ухудшающей качество жизни пациентов.

Запор и заболевания почек

К проблеме запоров у пациентов с ХБП в последние 10–15 лет отмечается возрастающий интерес, обусловленный новыми данными, которые свидетельствуют о роли запоров в нарастании уремической интоксикации, активации хронического воспаления, играющего важную роль в прогрессировании ХБП и развитии сердечно-сосудистых осложнений [28]. Частота запоров при ХБП существенно выше, чем в общей популяции, и зависит от степени снижения функции почек. Так, по данным К. Kim и соавторов, частота запоров на первой – третьей стадиях ХБП составляет до 17,4%, резко нарастает на четвертой стадии – до 29,9% и достигает 43,3% на пятой стадии [29]. Одной из причин развития запоров при ХБП считают развитие дисбиоза кишечника со снижением выработки КЖК [30], которое происходит под влиянием уремических токсинов, водно-электролитных нарушений, а также вследствие необходимости ограничивать у пациентов с ХБП, склонных к задержке фосфора и калия, многих фруктов, овощей и злаков, богатых необходимой для микрофлоры кишечника клетчаткой [31].

Существенное влияние на развитие запоров оказывают и лекарственные препараты, применяемые с целью нефропротекции и лечения осложнений ХБП [32]:

- антигипертензивные средства (диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и БРА);

- антикоагулянты;
- препараты железа и кальция;
- средства, связывающие в кишечнике калий и фосфор и др.

Важно подчеркнуть, что запоры могут рассматриваться не только в качестве осложнения ХБП, но и как фактор, ухудшающий ее течение, в т.ч. на ранних стадиях. Так, наличие запоров ассоциировано с более высоким уровнем важнейшего маркера повреждения почек – альбуминурии, с повышенным риском переломов вследствие костно-минеральных нарушений при ХБП и ее сердечно-сосудистых осложнений [33]. По данным когортного исследования с участием 3,5 млн пациентов, с исходной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м² риск развития ХБП увеличивался при наличии запора на 13%, риск развития терминальной почечной недостаточности – на 9%. У пациентов с тяжелыми формами запоров почечный прогноз был наиболее неблагоприятным. Ассоциация запоров с почечными исходами имела независимый от традиционных факторов риска прогрессирования ХБП характер [34].

Запор при беременности

Высокая распространенность запора во время беременности, составляющая от 11 до 38% [35, 36], объясняется рядом следующих физиологических и анатомических изменений [37]:

- гормональные изменения – повышение уровня гормонов приводит к расслаблению гладкой мускулатуры кишечника;
- прием препаратов железа для коррекции анемии, которая часто развивается во время беременности;
- физическое давление на кишечник увеличенной матки, особенно в третьем триместре.

Запор во время беременности может привести к значительному дискомфорту, способствуя ухудшению качества жизни женщины, в т.ч. вследствие появления абдоминальной боли и метеоризма [37]. Кроме того, натуживание во время дефекации чревато развитием геморроя, поэтому для предотвращения или облегчения симптомов запора, а также улучшения качества жизни во время беременности необходимо своевременное лечение.

Место лактулозы в терапии запора

Лечение хронического запора должно быть комплексным и включать изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), характера питания (увеличение содержания в рационе клетчатки либо прием волокон до 20–25 г/сут.), а также прием лекарственных препаратов при неэффективности диетических мероприятий [3]. Как правило, пациенты обращаются к врачу с этой деликатной проблемой, когда возможность доступных средств (изменением рациона питания и злоупотребление очистительными процедурами) уже исчерпана [2], а около половины этих больных уже имеют неудовлетворительный опыт применения слабительного препарата [38].

С другой стороны, клиницистам нередко приходится наблюдать пациентов, которые не решаются принимать слабительные из-за страха привыкания. Нередко больные пытаются справиться с проблемой исключительно немедикаментозными способами, повысив потребление жидкости и физическую активность. Тем не менее лишь немногие пациенты могут справиться с проблемой запора только при помощи изменения образа жизни и диетотерапии [39]. Таким образом, в основе успешного лечения запора лежит назначение современных препаратов с установленной клинической эффективностью и безопасностью, таких как лактулоза.

Лактулоза – препарат первой линии терапии запора [3]. Она действует как гиперосмотическое слабительное средство, которое расщепляется кишечной микрофлорой до КЖК, улучшая перистальтику кишечника и способствуя мягкому стулу [40].

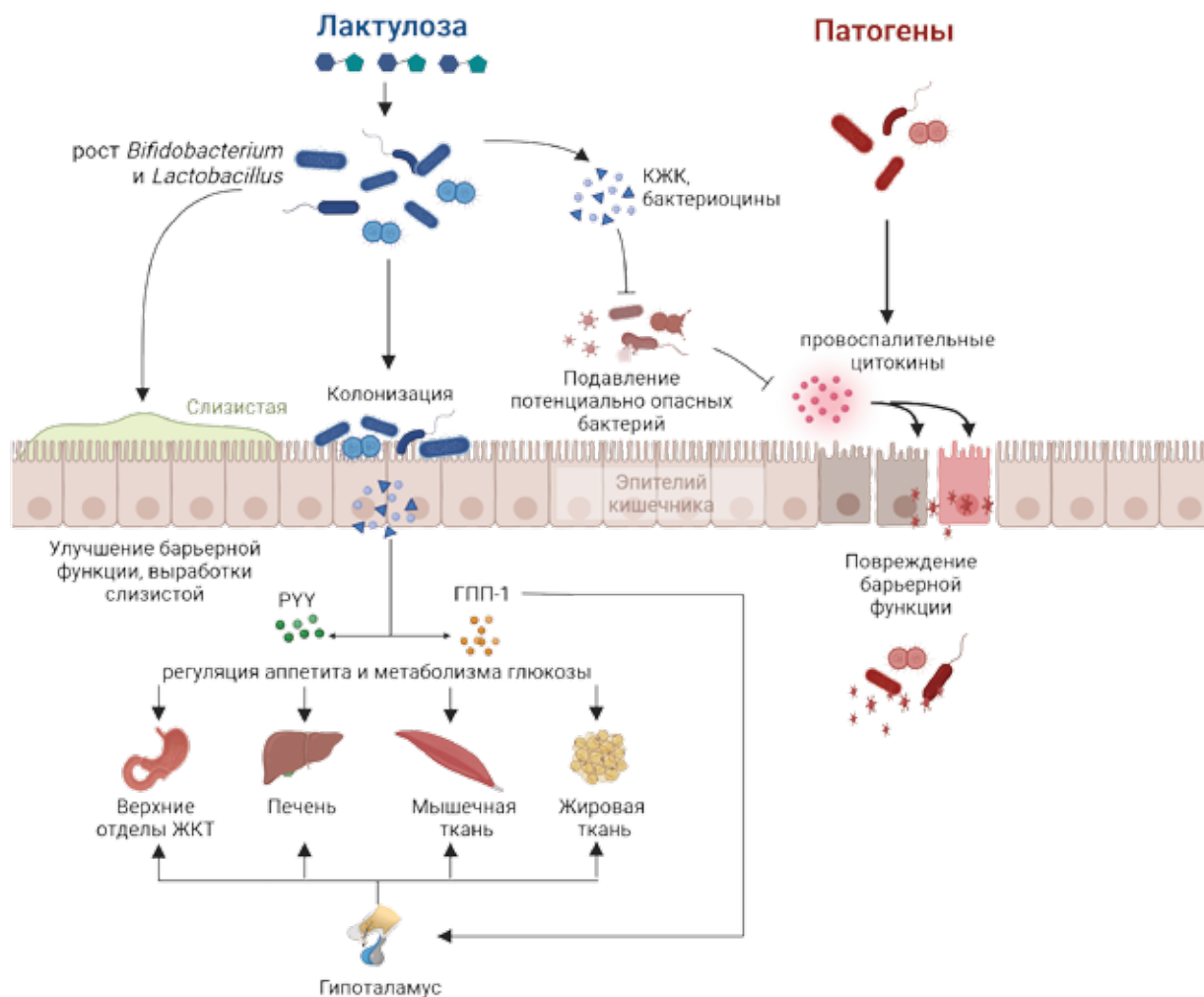
Благодаря пребиотическому эффекту лактулоза усиливает рост полезных бактерий, в частности бифидо- и лактобактерий, обеспечивая возможность подавления роста потенциально патогенных микроорганизмов. Рост резидентных микробных популяций в толстой кишке приводит к увеличению бактериальной массы и, как следствие, к более короткому времени кишечного транзита [41].

Увеличение объема стула при приеме лактулозы также достигается благодаря повышению осмотического давления в просвете кишечника [41]. Большой объем стула способствует перистальтике кишечника и ускорению прохождения стула через толстую кишку.

Согласно клиническим рекомендациям, продолжительность терапии осмотическими слабительными при запоре должна составлять не менее четырех недель [3]. Однако если запор является симптомом хронического заболевания, то может потребоваться более длительный курс. Лактулоза не имеет ограничений по длительности приема и не вызывает привыкания, что особенно важно для коморбидных пациентов [41].

Лактулоза для лечения запора у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим запором ключевое значение в выборе слабительных препаратов имеет ряд факторов, включающих необходимость нормализации микрофлоры кишечника и обеспечение мягкого регулярного стула без натуживания при дефекации [42]. Доказано, что назначение лактулозы у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда, позволило снизить риски больших сердечно-сосудистых событий. Ишемический стресс, а именно нарушение функции левого желудочка и недостаточное кровоснабжение кишечника, могут привести к повреждению слизистой оболочки кишечника и повышению проницаемости кишечного барьера [43]. Лактулоза регулирует состав кишечной микробиоты, вследствие чего восстанавливается кишечный барьер [41].



Примечание. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид первого типа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; PYY – пептид YY.

Рис. 4. Дополнительные эффекты лактулозы, обусловленные действием КЖК (адаптировано из [45])

В исследовании А.В. Тимофеевой [44] показана эффективность и безопасность лактулозы в качестве средства для терапии запоров у пожилых пациентов с ССЗ. В исследование были включены пациенты старше 65 лет с обострением сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализированные в ГКБ им. С.П. Боткина. Всем пациентам назначали лактулозу (Дюфалак) для лечения функционального запора.

Эффективность препарата Дюфалак оценивали на третий и 14-й дни терапии. К третьему дню у большинства пациентов наблюдали значительное уменьшение выраженности симптомов запора, хотя у некоторых больных сохранялось ощущение неполного опорожнения. К 14-му дню практически все симптомы хронического запора исчезли у 96,8% пациентов.

Применение лактулозы у пациентов с СД

Известен ряд механизмов, которые обеспечивают положительные эффекты лактулозы у пациентов с СД (рис. 4).

Пребиотические эффекты лактулозы

Способность лактулозы стимулировать рост бифидо- и лактобактерий и подавлять условно-патогенные штаммы приводит к снижению уровня воспаления и улучшению чувствительности к инсулину и показателей липидного профиля у людей с преддиабетом [45].

Влияние на гормоны и моторику ЖКТ

Лактулоза влияет на секрецию нескольких гормонов, которые контролируют аппетит и уровень глюкозы в крови: подавляет выработку грелина, отвечающего за чувство голода, и стимулирует выработку ГПП-1 и PYY через активацию КЖК [45].

Влияние на уровень гликемии

Показано, что лактулоза не повышает уровень глюкозы в крови: показатели глюкозы в крови после приема лактулозы сопоставимы с таковыми после приема воды. Это делает ее безопасным средством для лечения запоров у пациентов с сахарным диа-

бетом без риска развития гипергликемии или гипогликемии [46].

Лактулоза у пациентов с заболеваниями почек

Средства для лечения запоров у пациентов с заболеваниями почек должны соответствовать особенностям ХБП, среди которых – повышенная проницаемость кишечной мембраны для бактериального эндотоксина, показанной на экспериментальной модели [47], и отмечающееся уже при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² нарушение выведения почками токсичных продуктов жизнедеятельности микрофлоры кишечника (п-крезол, индоксилсульфат и др.) [48]. Лактулоза в полной мере отвечает этим требованиям, способствуя усилению моторики кишечника, оказывая пребиотическое действие и нормализуя кишечную микробиоту.

Так, по данным рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Н. Тауеби-Khosroshahi [49], в котором изучали влияние лактулозы на фекальную микрофлору у пациентов с ХБП третьей-четвертой стадий, прием лактулозы по 30 мл три раза в день приводил к увеличению количества бифидобактерий в толстом кишечнике на 30%, лактобактерий – на 34%, в то же время у пациентов, получавших плацебо, показатели не изменились. Лечение лактулозой сопровождалось улучшением функции почек – достоверным снижением на 8% уровня креатинина сыворотки крови, в то время как в контрольной группе его уровень увеличился на 6%.

Хорошая переносимость и высокая безопасность лактулозы показаны на разных стадиях ХБП, в т.ч. у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом [50]. Эти и другие работы позволяют обсуждать нефропротективный эффект лактулозы при лечении запора, однако нужны дальнейшие исследования, посвященные влиянию данной терапии на темпы прогрессирования ХБП, а также его возможному вкладу в коррекцию провоспалительного статуса, характерного для поздних стадий данной патологии. Проактивное выявление симптомов и эффективные стратегии лечения необходимы для смягчения осложнений запора у этой категории пациентов.

Лактулоза во время беременности

Во время беременности происходят изменения в составе кишечной микрофлоры, что может повлиять

не только на работу кишечника, но и на течение беременности и послеродового периода [51].

Эффективность применения лактулозы для лечения запора у беременных и в послеродовом периоде подтверждена в ряде исследований. Так, оценивая эффективность и безопасность приема лактулозы для беременных женщин с хроническим или эпизодическим запором [52], через неделю после начала ими приема лактулозы авторы отмечали значительное повышение частоты дефекации, а разрешение запора наступило после второй недели терапии. Глобальная оценка эффективности врачами была хорошей или очень хорошей в 84% случаев, а пациентами – в 81%.

Заключение

Запор остается недооцененной проблемой медицины. Качество жизни пациентов, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, депрессией, ССЗ [53]. Более того, запор является фактором риска развития ССО и ХБП, ухудшения контроля течения СД [5, 6, 28]. Ряд публикаций свидетельствует о негативном влиянии запора на выживаемость больных [7, 15]. Таким образом, важно своевременно выявлять и лечить запор так долго, как это необходимо, особенно у коморбидных пациентов.

Лактулоза усиливает рост полезных бифидо- и лактобактерий в толстой кишке.

А ЖКК, образуемые при распаде лактулозы, оказывают следующие эффекты [40]:

- противовоспалительный эффект вследствие снижения уровня медиаторов воспаления;
- укрепляют кишечный барьер, снижая проницаемость кишечника и защищая от проникновения эндотоксинов бактерий в кровь;
- детоксикационный эффект, принимая участие в выведении с калом ионов аммония, что может быть особенно полезно для пациентов с печеночной энцефалопатией.

Лактулоза (оригинальный препарат – Дюфалак) является оптимальным выбором для пациентов с запорами, особенно для больных с СД, ССЗ, ХБП и для беременных женщин, что нашло отражение в Клинических рекомендациях Минздрава России. Мягкое, предсказуемое действие и высокий профиль безопасности делают его предпочтительным средством для длительного использования. ☉

Финансирование: НИОКР 123021300168-7

Литература

1. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (20): e1063.
2. Индейкина Л.Х., Вязникова А.А., Павлов М.В. и др. Хронический запор: методические рекомендации № 23. Москва, 2020.
3. Клинические рекомендации «Запор» 2024 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером KP274.
4. Tamura A., Tomita T., Oshima T., et al. Prevalence and self-recognition of chronic constipation: results of an internet survey. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22: 677–685.

5. Judkins C.P., Wang Y., Jelinic M., et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci. Rep.* 2023; 13: 10943.
6. Wei L., Ji L., Ji L., et al. Constipation in DM are associated with both poor glycemic control and diabetic complications: current status and future directions. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 165: 115202.
7. He M., Ding G., Yang Y., Zhong J. Bowel habits were associated with mortality in chronic kidney disease: results from a nationwide prospective cohort study. *Ren. Fail.* 2023; 45 (2): 2292150.
8. Ohkusa T., Koido S., Nishikawa Y., Sato N. gut microbiota and chronic constipation: a review and update. *Front. Med.* 2019; 6: 19.
9. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012; 148: 1258–1270.
10. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 2 (82): 92–96.
11. Yamamura R., Inoue K.Y., Nishino K., Yamasaki S. Intestinal and fecal pH in human health. *Front. Microbiomes.* 2023; 2: 1192316.
12. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern. Emerg. Med.* 2024; 19: 275–293.
13. Iancu M.A., Profir M., Rosu O.A., et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms.* 2023; 11: 2177.
14. Ishiyama Y., Hoshida S., Mizuno H., Kario K. Constipation-induced pressor effects as triggers for cardiovascular events. *J. Clin. Hypertens.* 2019; 21: 421–425.
15. Sumida K., Molnar M.Z., Molnar M.Z., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019; 281: 114–120.
16. Maisey A.A. Practical approach to gastrointestinal complications of diabetes. *Diabetes. Ther.* 2016; 7: 379–386.
17. Gundamaraju R., Vemuri R. Pathophysiology of Greedy Colon and Diabetes: Role of Atropine in worsening of Diabetes. *Eur. J. Hepatogastroenterol.* 2014; 4 (1): 51–54.
18. Sandireddy R., Yerra V.G., Areti A., et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 674987.
19. Кузнецов К.О., Михеева А.Ю., Ишмухаметова А.А. и др. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2022; 68 (5): 67–78.
20. Du Y.T., Rayner C.K., Jones K.L., et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care.* 2018; 41 (3): 627–637.
21. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (4): 473–481.
22. Ito H., Ito K., Tanaka M., et al. Constipation is a frequent problem associated with vascular complications in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Intern. Med.* 2022; 61 (9): 1309–1317.
23. Gurung M., Li Z., You H., et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102590.
24. Wang D., Liu J., Zhou L., et al. Effects of Oral Glucose-Lowering Agents on Gut Microbiota and Microbial Metabolites. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 905171.
25. Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Синеокая М.С. и др. Изменение метаболических показателей и состава кишечной микробиоты у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа после минигастрошунтирования / *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 25–26 мая 2023 г.* М.: Типография «Печатных Дел Мастер», 2023.
26. Wang L.-L., Wang Q., Hong Y., et al. The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2018; 10 (6): 661.
27. Abdu Seid M., Diress M., Mohammed A., Sinamaw D. Chronic constipation and its associated factors in patients with type-2 diabetes: A multicenter cross-sectional study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004, 110905 (2023).
28. Ikee R., Yano K., Tsuru T. Constipation in chronic kidney disease: it is time to reconsider. *Ren. Replace. Ther.* 2019; 5: 51.
29. Kim K., Kim J.E., Kim J.H., et al. Real-world evidence of constipation and laxative use in the Korean population with chronic kidney disease from a common data model. *Sci Rep.* 2024; 14: 6610.
30. Sumida K., Yamagata K., Kovesdy C.P. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep.* 2019; 5 (2): 121–134. d
31. Su G., Qin X., Yang C., et al. Fiber intake and health in people with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2022; 15: 213–225.
32. Sumida K., Dashputre A.A., Potukuchi P.K., et al. Laxative use in patients with advanced chronic kidney disease transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36 (11): 2018–2026.
33. Yamada S., Tanaka S., Arase H., et al. Association between prevalence of laxative use and history of bone fractures and cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease: the Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2023; 27 (2): 151–160.
34. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K., et al. Constipation and Incident CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 1248–1258.
35. Vazquez J.C. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin. Evid.* 2008; 2008: 1411.
36. Trottier M., Erebara A., Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.* 2012; 58: 836–838.
37. Rungsiprakarn P., Laopaiboon M., Sangkomkarnhang U.S., et al. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD011448.
38. Rao S.S.C., Brenner D.M. Evidence-based treatment recommendations for OTC management of chronic constipation. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2022; 34: 1041–1044.

39. Staller K., Cash B.D. Myths and misconceptions about constipation: a new view for the 2020s. *J. Am. Coll. Gastroenterol.* 2020; 115 (11): 1741–1745.
40. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front. Nutr.* 2021; 8: 672925.
41. Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Винницкая Е.В. и др. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 42–49.
42. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 277.
43. Chen L., Wang F., Ishigami T. Efficacy of lactulose supplementation as a preventive measure for cardiovascular events post myocardial infarction: a preliminary retrospective study. *Research Square.* 2023; Preprint at <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3195623/v1>.
44. Тимофеева А.В., Либов И.А., Моисеева Ю.Н. Дюфалак в лечении запора у пожилых пациентов, страдающих сердечно–сосудистыми заболеваниями. *РМЖ.* 2007; 6: 464.
45. Chu N., Ling J., Jie H., et al. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 956203.
46. Pieber T.R., Svehlikova E., Mursic I., et al. Blood glucose response after oral lactulose intake in type 2 diabetic individuals. *World J. Diabetes.* 2021; 12: 893–907.
47. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (1): 76–83.
48. Noce A., Marchetti M., Marrone G., et al. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (6): 2057–2074.
49. Tayebi-Khosroshahi H., Habibzadeh A., Niknafs B., et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease; a randomized clinical trial. *J. Ren. Inj. Prev.* 2016; 5: 162–167.
50. Cheng-Jui L., Chi-Feng P., Sy-Yeuan J., et al. Assessment of the pharmacokinetics, removal rate of hemodialysis, and safety of lactulose in hemodialysis patients. *J. Food Drug Anal.* 2016; 24 (4): 876–880.
51. Ziętek M., Celewicz Z., Szczuko M. Short-Chain fatty acids, maternal microbiota and metabolism in pregnancy. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1244.
52. Müller M., Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1995; 125: 1689–1693.
53. Belsey J., Greenfield S., Candy D., Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 938–949.

Constipation as an Interdisciplinary Problem: the Role of Intestinal Microflora in Focus

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, G.P. Arutyunov, PhD, Prof.^{4, 5}, E.A. Shestakova, PhD, Prof.^{6, 7}, T.A. Ilchishina, PhD⁸, E.M. Jobava, PhD⁹, M.Yu. Shvetsov, PhD¹⁰

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ Tver State Medical University

⁴ Eurasian Association of Internal Medicine, Moscow

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁶ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

⁷ National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow

⁸ SM-Clinic, Saint Petersburg

⁹ Clinic 'Crede Experto', Moscow

¹⁰ N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

Constipation is a common condition that affects people of all ages. It is often undiagnosed and can lead to serious health problems, such as cardiovascular disease, diabetes, and kidney disease. During pregnancy, constipation can also have negative effects on the mother and baby. Fortunately, there are effective treatments available for constipation, including Lactulose, a modern preparation that has been proven to be safe and effective in clinical trials. The article describes the specific features of Lactulose and its mechanism of action, which includes both laxative and prebiotic effects. This is important because it helps to restore the balance of bacteria in the gut, which can help prevent complications in patients with chronic conditions. One of the advantages of Lactulose is that it can be used by people of all ages, including children, pregnant women, and older adults. It is also safe for long-term use, making it a good choice for patients who need to manage their constipation for a long time.

Key words: constipation, dysbiosis, risk factors, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic kidney disease, pregnancy, Lactulose