



Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Хронические запоры и методы современной терапии

Представлены данные о причинах нарушений акта дефекации, механизмах нормальной дефекации, патогенетических аспектах возникновения запоров, дано определение «функционального запора», согласно Римским критериям IV. Показана роль препарата «Зафакол» в качестве стимулятора сократительной способности кишечной стенки за счет инулина, который входит в его состав, а также как колонопротектора, что имеет противовоспалительное, канцеропреентивное, иммуномодулирующее, пре- и пробиотическое действие.

Ключевые слова: запор, «Зафакол», толстая кишка, бутират, синдром раздраженного кишечника.

Актуальность проблемы хронических запоров в гастроэнтерологии связана с их высокой распространенностью, составляющей в развитых странах 10–15 %, что позволяет отнести запор к болезням цивилизации, а также со значительным снижением качества жизни, которое сопоставимо с таковым у больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, депрессией [9, 31].

Запор — это синдром, характеризующий нарушение процесса дефекации: увеличение интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или систематическое недостаточное опорожнение кишечника. Запором считается также затруднение акта дефекации при сохранении нормальной периодичности стула. Запор может быть как самостоятельной нозологической единицей, так и симптомом многих заболеваний кишечника или других органов и систем, не являясь острым состоянием желудочно-кишечного тракта [2, 6].

Постоянные мысли о регулярности стула у пациентов с запорами способствуют развитию астенизации и невротизации личности, поскольку до 80 % таких больных не удовлетворены результатами применения слабительных препаратов в связи с побочными эффектами и непредсказуемостью действия [15, 24].

В норме частота дефекации у человека составляет от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю. Дефека-

ция 1 раз в сутки отмечается у 65 % практически здоровых лиц, 2 раза в сутки — у 22 %, 3 раза и более — у 6 %, раз в несколько суток — у остальных. Поэтому понятие «запор» относительное.

Частота актов дефекации статистически значимо меньше у женщин. Консистенция и форма кала обусловлены содержанием в нем воды, которое у здоровых лиц составляет 70 %, а при запоре — около 60 %. У мужчин консистенция фекалий более мягкая, чем у женщин [6]. При запорах масса стула составляет менее 35 г/сут.

Нормальное время транзита содержимого по желудочно-кишечному тракту — 24–48 ч, максимальное — 60 ч, при запорах оно увеличивается до 60–120 ч и более [2].

Механизм нормальной дефекации заключается в накоплении каловых масс в сигмовидной кишке, наполнение которой зависит от кишечной перистальтики. Пассаж содержимого по кишечнику осуществляется благодаря редким высокоамплитудным пропульсивным волнам. Перистальтика регулируется вегетативной нервной системой (внешняя регуляция), интрамуральными нервными структурами и действием нейропептидов (внутренняя регуляция). При попадании кала в прямую кишку, которая до акта дефекации от каловых масс свободна, происходит растяжение ее стенок, повышение внутрипросветного давления и возникновение позыва к дефекации. Для осуществления дефекации необходимо повышение внутрибрюшного давления и скоординированное напряжение и расслабление мышц

тазового дна, расслабление сфинктеров, что контролируется ректоанальным рефлюксом [5].

Толстокишечному пассажу и переходу содержимого в прямую кишку в утренние часы способствует двигательная активность после пробуждения, а также гастроцекальный рефлюкс — попадание пищи в желудок, усиливающее толстокишечную перистальтику и достигающее прямой кишки.

С патофизиологической точки зрения различают запоры, связанные с нарушением заполнения сигмовидной кишки и с нарушением акта дефекации [2, 9, 10]:

Причинами нарушения заполнения сигмовидной кишки являются [2, 5, 9]:

1. Уменьшение объема кишечного содержимого вследствие голодания, уменьшение содержания клетчатки в рационе, употребления в пищу продуктов, богатых танинами (алиментарные факторы), дегидратации (ограничение потребления жидкости, использование диуретиков, лихорадка, кровопотеря, рвота, высокая температура окружающей среды).

2. Замедление скорости кишечного транзита из-за механического препятствия (беременность, опухоли, спаечный процесс, болезнь Крона с формированием стенозов), аномалий развития (мегаколон, долихосигма, болезнь Гиршпрунга), нейрорегуляторной дисфункции (болезни и травмы ЦНС и периферических нервов, диабетическая висцеральная нейропатия, трипаносомоз), сосудистой патологии (ишемический абдоминальный синдром, васкулиты), метаболических нарушений (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гиперкальциемия, гипокалиемия), применения некоторых препаратов (опиаты, нейролептики, антихолинергические препараты, симпатомиметики, антациды, сорбенты, холестирамин; препараты железа, злоупотребление секреторными слабительными), гиподинамии (в том числе постельный режим), другой гастроэнтерологической патологии (язвенная болезнь, холецистит) [9].

К причинам нарушения акта дефекации относятся: болезненная дефекация (геморрой, анальные трещины, солитарная язва прямой кишки, парапроктит, воспалительные заболевания аноректальной зоны), невозможность повышения внутрибрюшного и/или внутриректального давления (слабость мышечного аппарата передней брюшной стенки и/или тазового дна, повышение тонуса мышечных сфинктеров, большие грыжи живота, ректоцеле), нарушение иннервации и снижение чувствительности аноректальной зоны (систематическое подавление рефлекса дефекации, воспалительные заболевания кишечника, синдро-

мом раздраженного кишечника), нарушение привычного стереотипа дефекации (путешествия, неудобный и грязный туалет), психические дисфункции (депрессия, шизофрения, деменция).

Особую группу представляют запоры, связанные с приемом лекарственных препаратов. К наиболее распространенным лекарственным средствам, вызывающим запоры, относят: антипаркинсонические (антихолинергические, допаминергические), антациды (содержащие гидроксид алюминия или карбонат кальция), антихолинергические средства (спазмолитики), антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, ибупрофен), анальгетики (кодеин, морфин и его производные), противоязвенные средства (омепразол, сукралфат, коллоидный висмут), противоэпилептические препараты (этосуксимид и др.), антигипертензивные (β -блокаторы (атенолол), антагонисты кальция (нифедипин), антиадренергические препараты центрального действия (клонидин), антагонисты ангиотензина II (лозартан), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл), противотуберкулезные средства (например, изониазид), антибиотики (цефалоспорины), витамин D₃, системные противогрибковые (кетоконазол) [6, 10, 22].

По этиопатогенезу выделяют алиментарный, механический и дискинетический запор (таблица) [2, 5].

Причиной алиментарного запора может быть дегидратация в связи с потреблением малого количества воды или повышенным выделением ее почками. Следствием дегидратации является уменьшение содержания воды в кале и уменьшение его объема. Последнему способствует также сокращение объема потребляемой пищи и содержания пищевых волокон в рационе.

Механический запор появляется в результате нарушения продвижения химуса по кишечнику органической природы.

Гипо- и дискинетический запор возникает вследствие нарушений моторной функции кишечника.

Моторика толстой кишки зависит от состава съеденной пищи. Жиры и углеводы стимулируют, а аминокислоты и белки подавляют моторную активность толстой кишки. В проксимальных отделах пищевой химус перемешивается, накапливается и тесно контактирует с кишечными бактериями. При нормальном микробиоценозе сахаролитические бактерии (бифидо- и лактобактерии, *Enterococcus faecalis*) ферментируют целлюлозу и гемицеллюлозу, содержащиеся в кожуре овощей и фруктов и оболочке зерновых, до конечных продуктов распада — короткоцепочечных жир-

Таблиця. Патогенез запора

Тип запора	Патогенез
Алиментарний (уменьшение объема кала)	Нарушение водного баланса (повышенная внекишечная потеря воды, уменьшение потребления воды) Уменьшение потребления пищи (голодание) Дефицит в рационе пищевых волокон
Механический	Непроходимость кишечника (сдавление кишки снаружи, внутритеночная, внутрипросветная обструкция)
Гипо- и дискинетический (сниженная скорость транзита по кишечнику)	Аномалии развития (долихоколон, мегаколон, болезнь Гиршпрунга) Болезни периферической нервной системы (псевдообструкция кишечника, склеродермия, эндокринопатии) Психические болезни Метаболические расстройства Лекарства (опиаты и др.) Синдром раздраженной кишки Нарушение дефекационного рефлекса Дишезия Идиопатический запор

Дишезия — болезненная и затрудненная дефекация, обусловленная геморроем, трещиной заднего прохода, с задержкой кала в прямой кишке.

ных кислот (КЦЖК) (молочная, пропионовая и др.) и газов (метан, водород, диоксид углерода), которые стимулируют перистальтику кишки. Протеолитические бактерии (представители родов *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*, *Escherichia coli*) расщепляют белки до аммония, фенолов, меркаптопуринов и пуринов. Изменения в составе кишечной микрофлоры приводят к нарушению метаболизма (дисбаланс витаминов, электролитов) и транзита по толстой кишке [1, 2, 6].

Формирование плотного фрагментированного кала характерно для нарушения пропульсивной перистальтики ободочной кишки, в которой происходит наиболее интенсивное всасывание воды. Отсутствие у больного позывов к дефекации указывает на нарушение чувствительности рецепторного аппарата аноректального отрезка, выполняющего функцию накопления и эвакуации каловых масс [2, 6, 10].

При запоре нарушение передачи нервного сигнала может быть обусловлено нейропатией крестцового отдела позвоночника после повреждения афферентных и эфферентных парасимпатических нервных волокон в нижнем гипогастральном сплетении. При утрате афферентной фазы дефекационного рефлюкса разного генеза прямая кишка увеличивается в объеме и развивается атония ее стенки. Вследствие этого позыв возникает только после большого скопления в ней кала (мегагектум, или инертная прямая кишка). У пациентов с хроническими запорами при манометрии

толстой кишки значительно снижены количество и продолжительность высокоамплитудных перистальтических сокращений, а также подавлен или отсутствует «гастроколитический» ответ на прием пищи во всех сегментах толстой кишки. Таким образом, при запорах может быть нарушен транзит химуса преимущественно по толстой кишке либо в аноректальной зоне, либо имеется комбинация этих расстройств [2].

О нарушении моторики аноректальной зоны свидетельствуют запоры с неполным опорожнением прямой кишки даже после сильного натуживания, с наличием болей в нижней части живота, в анальной и перианальной областях и недержанием кала. Несмотря на то что запоры и недержание кала исключают друг друга, обуславливающие их механизмы часто оказываются одинаковыми. Повторное и продолжительное натуживание при запоре повреждает слизистую оболочку прямой кишки, крестцовые нервы и мышцы тазового дна, вызывая нарушение функции анальных сфинктеров и недержание кала. Кроме того, с образованием при запорах каловых пробок происходит разжижение фекалий в вышележащих отделах кишки, которые обтекают плотные каловые массы и обильно выделяются из ануса — так называемая парадоксальная диарея [5, 12].

Причиной двигательных расстройств толстой кишки может быть дисбаланс в системе гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих (гастрин, холецистокинин, субстанция P, энкефа-

лины) и замедляющих (глюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид, серотонин) моторику кишки, а также изменение чувствительности рецепторного аппарата толстой кишки к различным стимулам. В результате развивается дискинезия толстой кишки — гипомоторная, связанная со снижением функциональной активности мышц, обеспечивающих перистальтическое продвижение каловых масс по кишечнику, или гипермоторная, при которой усиливаются сокращения кольцевых мышечных волокон толстой кишки, отмечается спазм физиологических сфинктеров кишки, усиление ретроградных движений кишки и также возникает запор [6, 10, 12].

Возникновению гипомоторной дискинезии толстой кишки способствует нарушение режима питания и снижение содержания балластных веществ в пищевом рационе, от которых зависит объем кишечного содержимого, необходимый для возбуждения рецепторов стенки кишечника. Отказ от полноценного завтрака и торопливое поедание пищи подавляют нормальное функционирование желудочно-кишечного рефлекса и ведут к формированию запора [6, 10, 12].

Встречающийся термин «дискинетический запор» более точно отражает истинное состояние кишечника, чем принятые в прошлом термины «спастический запор» и «атонический запор». Согласно результатам рентгенологических исследований, тотальная атония кишечника или преобладание спастических сокращений его отделов редко встречаются. У большинства больных сочетаются спастически сокращенные и расслабленные участки кишечника, в результате этого барьерная смесь продвигается неравномерно.

По длительности течения различают хронические (основные симптомы отмечаются в течение более 3 мес из последних 12) и эпизодические (основные симптомы наблюдаются реже, чем в течение 3 мес из последних 12) запоры [2, 5, 6].

При функциональных заболеваниях запоры не связаны с органическими поражениями кишечника, а обусловлены нарушениями его моторики (функциональные запоры, запоры при синдроме раздраженного кишечника (СРК), инертная толстая кишка). Механическое препятствие для продвижения кишечного содержимого отсутствует. При функциональных запорах в отличие от запоров при СРК отсутствуют боли в животе, связанные с дефекацией [8].

Согласно Римским критериям IV функциональный запор (ФЗ) — это функциональное кишечное расстройство, при котором преобладают симптомы затрудненной, нечастой или неполной дефекации. Пациенты с ФЗ не должны соответ-

ствовать критериям СРК, хотя могут иметь место абдоминальная боль и/или вздутие, они не являются преобладающими симптомами [8].

Для постановки диагноза ФЗ необходимо появление за 6 мес и наличие на протяжении 3 мес, предшествующих постановке диагноза, не менее двух симптомов из перечисленных ниже: натуживание при акте дефекации более чем в 25 % всех дефекаций; шероховатый или твердый стул более чем в 25 % дефекаций; ощущение неполного опорожнения кишечника более чем в 25 % дефекаций; ощущение аноректальной обструкции более чем в 25 % дефекаций; необходимость мануальных манипуляций при опорожнении кишечника более чем в 25 % дефекаций; менее трех спонтанных опорожнений кишечника в неделю; жидкий стул редко наблюдается без использования слабительных средств; недостаточно критериев для постановки диагноза СРК [8].

Запоры при опухолях, полипах, стриктурах, болезни Гиршпрунга, аномалии развития кишки или сдавлении кишечника снаружи спайками, истинными либо воспалительными опухолями других органов брюшной полости, забрюшинного пространства или малого таза, когда имеется нарушение опорожнения кишечника, связанное с наличием механического препятствия для продвижения содержимого по кишке, являются органическими [2, 5, 6, 10].

В зависимости от причины возникновения различают первичный, вторичный и идиопатический запор [6]. Причинами первичного запора являются аномалии, пороки развития толстой кишки и ее иннервации. Вторичный запор возникает при болезнях и повреждениях толстой и прямой кишки, заболеваниях других органов и систем и развивающихся при них метаболических нарушениях. Причина идиопатического запора неизвестна.

При изменении условий быта и характера пищи, наличии непривычных и некомфортных условий для дефекации (так называемые запоры путешественников), эмоциональных стрессах, беременности, длительном постельном режиме больных в условиях стационара возникают «временные» запоры [2, 5].

При колотенных запорах отмечается замедленный транзит содержимого по ободочной кишке в результате уменьшения ее пропульсивной моторики; при проктогенных запорах — замедленная эвакуация из кишечника в результате нарушения эвакуаторной функции прямой кишки [6].

В возрасте старше 65 лет запор встречается у 26 % мужчин и 33 % женщин. Основное значение в возникновении запора у пожилых лиц име-

ет высокая частота системных фоновых заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет), а также сопутствующие патологии и факторы, более характерные для лиц старших возрастных групп (ишемический колит, колоректальный рак, болезнь Паркинсона, деменция, постельный режим, нарушение пережевывания пищи и т. д.). К другим факторам, способствующим появлению констипационного синдрома у пожилых лиц, относятся снижение «ректального комплаенса» (чувствительности прямой кишки к растяжению), уменьшение давления в анальном сфинктере и, как следствие, предрасположенность к недержанию кала, замедление транзита в области ректосигмоидного перехода, склонность к опущению тазового дна и слабость мышц живота, что обусловлено возрастными особенностями. Запор у пожилых лиц чаще носит вторичный характер, на долю констипации первичного характера у них приходится только 12% случаев [13, 25, 26].

Установлено, что определенную роль в возникновении констипационного синдрома у лиц с функциональной патологией кишечника (в частности СРК) играет эндотелиальная дисфункция. Сосудистый эндотелий продуцирует и высвобождает в кровяное русло и субэндотелиальное пространство биологически активные вещества, в частности наиболее мощный из известных на сегодняшний день вазоконстрикторов — эндотелин-1 (ЭТ-1), повышенный уровень которого был выявлен у больных СРК с запорами [7].

В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что ЭТ-1 вызывает сокращение мускулатуры кишечника у крыс [7].

Клинически задержка стула часто сопровождается вялостью, головной болью, бессонницей, снижением настроения, аппетита, тошнотой, неприятным привкусом во рту, дискомфортом, чувством тяжести или переполнения в брюшной полости, вздутием. Могут отмечаться боли в животе спастического характера. Для большинства пациентов, страдающих хроническими запорами, характерны «уход в болезнь», мнительность, повышенная эмоциональная возбудимость [10].

Диагностика хронических запоров основывается на результатах комплексного обследования пациентов с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов. Наличие симптомов «тревожности» (астенические проявления, лихорадка, похудание, анемия, повышенное СОЭ, наличие крови в кале) требует исключения органической патологии кишечника и других органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, при которой запор является лишь одним из симптомов [5, 6, 10].

Основными методами, применяемыми в диагностике запоров, являются пальцевое исследование прямой кишки, анализ кала на скрытую кровь, ректороманоскопия, фиброколоноскопия с биопсией из подозрительных участков слизистой оболочки, ирригография, пассаж взвеси сульфата бария по желудочно-кишечному тракту, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, функциональные пробы (манометрия, изучение миоэлектрической активности толстой кишки) и лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, копрограмма, бактериологическое исследование фекалий) [6, 27].

Лечение запоров должно быть этиопатогенетическим, то есть направленным на устранение причины, приводящей к нарушению опорожнения кишечника, нормализацию пропульсивной способности толстой кишки, регуляцию процесса формирования кала и опорожнения кишечника [6, 23, 27].

Важное значение имеет правильно построенная, психотерапевтически направленная беседа врача и пациента, особенно если запор носит давний характер. Для устранения запора, возникшего вследствие подавления позывов к дефекации, следует объяснить пациенту необходимость выработки привычки освобождения кишечника в определенное время дня.

В рационе больного, страдающего запором, должны содержаться продукты с повышенным количеством растительной клетчатки, кисломолочные продукты, а также растительное масло. В сутки необходимо выпивать достаточное количество жидкости (1,5–2,0 л).

Пациентам, ведущим малоподвижный образ жизни, необходимо усиление двигательной активности.

Если изменения характера и привычек питания оказывается недостаточно для нормализации частоты стула, то приходится прибегать к медикаментозному лечению. Основными лекарственными средствами, которые применяют при запорах, являются слабительные препараты, миотропные спазмолитики и прокинетики [23].

Выделяют следующие группы слабительных средств в зависимости от механизма их действия [2, 6, 10]:

1. Средства, вызывающие химическое раздражение рецепторного аппарата кишки, — антрагликозиды, дифенолы, жирные кислоты.
2. Вещества, обладающие осмотическими свойствами, — соли, углеводы и спирты углеводов.
3. Средства, увеличивающие объем содержимого кишечника, — наполнители.

4. Вещества, способствующие размягчению каловых масс и их скольжению.

Смазывающие слабительные замедляют всасывание воды из кала и размягчают кишечное содержимое.

При гиперкинетических запорах применяют блокаторы М-холинорецепторов и миотропные спазмолитики.

В комплексной терапии запоров важную роль играют препараты, содержащие желчные кислоты.

Основным критерием эффективности лечения хронического запора является стул нормальной консистенции и частота дефекации 1 раз в 1–2 дня без затруднения.

На фармацевтическом рынке Украины положительно зарекомендовал себя оригинальный колонопротектор «Зафакол», в состав которого входят кальция бутират — 307 мг (что соответствует 250 мг масляной кислоты), инулин (фруктоолигосахарид) — 100 мг, бифидобактерии (*B. bifidum* и *B. lactis* — суммарно $1,02 \cdot 10^9$ КОЕ), вспомогательные вещества.

Масляная кислота (бутират, С4), входящая в состав «Зафакола», относится к КЦЖК, которые являются основным продуктом ферментации углеводов анаэробными бактериями, доминирующими в составе кишечной микрофлоры [1].

Уксусная, пропионовая и масляная кислоты, относящиеся к неразветвленным КЦЖК, образуются при анаэробном брожении углеводов (пектинов, ксиланов, арабиногалактанов и др.), а разветвленные (изомасляная (из валина) и изовалериановая (из лейцина) — при метаболизме белков и продуктов их расщепления. Соотношение концентраций трех основных КЦЖК (ацетат : пропионат : бутират) в кале составляет 60 : 20 : 20 [32].

Анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *E. ramulus*, *E. hallii*, *Roseburia cecicola*, *R. faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии и непатогенные виды клостридий являются основными продуцентами бутирата [1].

Основное количество КЦЖК (95 %) быстро всасывается апикальной мембраной колоноцитов, в митохондриях которых они (главным образом бутират) подвергаются β-окислению с образованием универсального источника энергии АТФ. КЦЖК играют важную роль в регуляции подвижности кишечника. В терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК стимулируют рецепторы L-клеток, вырабатывающих регуляторный пептид РУУ, который замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки, модулируя такие физиологические функции, как илео-толстоки-

шечное торможение, защита от коло-подвздошного рефлюкса. В толстом кишечнике бутират взаимодействует с рецепторами на мембранах колоноцитов (GPR41, GPR43, 5-НТ-4), количество которых возрастает с увеличением содержания в просвете бутирата. Одновременно происходит выброс ацетилхолина и гистамина, которые участвуют в регуляции сокращений гладкой мускулатуры толстой кишки. Воздействуя на 5-НТ-4-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, гистамин приводит к усилению сокращений стенок толстой кишки и, соответственно, к рефлекторному усилению моторики. Также бутират усиливает моторику кишки путем увеличения количества ChAT-мезентериальных нейронов и повышения ацетилирования H_3 -гистонов в нейронах кишечника [1].

Образование масляной кислоты ускоряет повышенная кислотность, что способствует росту *F. prausnitzii* и *E. rectale* и подавлению роста конкурирующих с ними грамотрицательных бактерий (*Bacteroides*). В то же время увеличение pH по ходу толстого кишечника приводит к постепенному снижению КЦЖК в дистальных отделах. Деградация белков до изомеров КЦЖК происходит активнее в дистальных отделах толстой кишки, что также сопровождается образованием токсичных и канцерогенных метаболитов (амиака, аминов, фенолов и др.) [1].

Бутират является фактором, снижающим проницаемость кишечного барьера и предотвращением транслокации бактерий из просвета кишечника в кровеносное русло за счет активации в клетках АМР-протеинкиназы, усиливающей связь между колоноцитами.

Обеспечивая энергопотребности колоноцитов на 70 %, бутират является для них более предпочтительным источником энергии, чем глюкоза и другие субстраты. Под действием масляной кислоты колоноциты и фагоциты индуцируют продукцию антимикробных пептидов LL-37 и CAP-18, препятствующих прикреплению и инвазии бактерий через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [24].

Бутират уменьшает воспалительные процессы в толстом кишечнике посредством усиления экспрессии кишечного фактора TTF (фактора трилистника), отвечающего за вязкоэластичные свойства слизи и ингибирующего миграцию воспалительных клеток в слизистую оболочку; снижения секреции провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли α, оксид азота, интерферон-γ, интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-8, ИЛ-12), повышения высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов,

ингибирования адгезии эндотелиальных лейкоцитов с помощью модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активации макрофагального ядерного фактора-κВ (NF-κB) [30].

Влияние бутирата на оксидативный стресс заключается в снижении активности толстокишечной миелопероксидазы и восстановлении концентрации антиоксиданта глутатиона в толстой кишке; усилении активности глутатион-S-трансферазы в клетках HT-29 и повышении активности каталазы в гладкомышечных клетках (в эксперименте) [3, 17].

Масляная кислота обладает противовоспалительным эффектом, подавляя активацию NF-κB — фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины, индуцируемые воспалением ферменты, такие как индуцибельная NO-синтаза и циклооксигеназа-2, молекулы адгезии, факторы роста, некоторые белки острой фазы и рецепторы иммунной системы.

Наряду со стимуляцией процессов физиологической пролиферации в базальных криптах слизистой оболочки толстой кишки масляная кислота препятствует распространению зоны пролиферации в сторону поверхности крипт (явление, ассоциированное с тенденцией к злокачественному росту) [21].

Масляная кислота влияет на клеточные функции, регулируя экспрессию генов путем ингибирования гистондеацетилазы (HDAC), что приводит к гиперацетилированию гистонов и повышению доступности нуклеосомальной ДНК для факторов транскрипции. Бутират подавляет пролиферацию раковых клеток, усиливая синтез белка p21WAF1/Cip1, блокирующего клеточный цикл в точке G1. При такой остановке цикла ферменты репарации ДНК получают возможность исправить дефекты последней [15].

Масляная кислота изменяет соотношение компонентов системы пламиноген/плазмин (PPS), понижая активность активатора пламиногена. Увеличение некоторых компонентов системы PPS в опухоли или сыворотке крови соответствует более инвазивному опухолевому фенотипу и менее благоприятному прогнозу у пациентов с раком толстой кишки [11].

Подавление миграции опухолевых клеток масляной кислотой заключается в ингибировании экспрессии фактора, ускоряющего диссоциацию белка комплемента C2b, и активации прометастатической металлопротеиназы. Также бутират замедляет рост сосудов опухоли, изменяя активность двух участвующих в ангиогенезе белков, сосудистого эндотелиального фактора

роста (VEGF) и фактора индуцируемого гипоксией (HIF)-1α [33].

Бутират при местном применении нормализует уровень транслугтаминазы, усиливающей процессы репарации поврежденной слизистой оболочки путем ускорения клеточной миграции. Активность транслугтаминазы обратно пропорционально коррелирует с тяжестью воспаления при неспецифическом язвенном колите [14].

Важную роль в стимуляции сократительной способности кишечной стенки играет инулин, входящий в состав «Зафакола». Инулин представляет собой смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60. Он является природным неперевариваемым, хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник без изменений или абсорбции. При достижении толстого кишечника инулин стимулирует сократительную способность кишечной стенки, способствует росту полезных бактерий, ферментирующих инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты [28].

Усиливая детоксикационные функции полезной микрофлоры, инулин способствует ее размножению и таким образом повышает колонизационную резистентность организма, способность микрофлоры поддерживать все виды обмена веществ в организме, особенно углеводный и липидный метаболизм, обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Часть инулина в нерасщепленном виде выводится из организма, связывая кристаллы холестерина, жирные кислоты, токсические и химические соединения, попавшие в организм с пищей или образовавшиеся в процессе жизнедеятельности патогенных микроорганизмов [28].

Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, промултер синтеза эндогенной масляной кислоты, сорбент, антиоксидант, иммуномодулятор.

Антитоксическое действие бифидобактерий обеспечивается быстрым заселением кишечника, восстановлением нормальной микрофлоры, препятствующей проникновению токсинов во внутреннюю среду организма. Являясь естественным биосорбентом, нормальная микрофлора аккумулирует в значительном количестве попадающие извне или образующиеся в организме токсические вещества (аммиак, фенол, азот и др.) [4].

Антидиарейный эффект *B. bifidum* (содержание в составе «Зафакола» — 800 млн КОЕ в 1 таблетке) основан на антагонизме широкого спектра патогенных (шигеллы, сальмонеллы, золотистый

стафилококк и др.) и условно патогенных микроорганизмов (протей, клебсиеллы и др.). *B. bifidum*, вырабатывая уксусную и молочную кислоты, способствует снижению рН, что помогает ограничить размножение потенциальных патогенных и гнилостных бактерий, устраняет метеоризм, уменьшает побочные эффекты 3-компонентной и 4-компонентной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, препятствует поглощению азота кровотоком, достоверно улучшает работу печени. При высокой концентрации бифидобактерии активизируют пристеночное пищеварение кишечника, синтез витаминов и аминокислот, усиливают защитную функцию кишечника и иммунную защиту организма, увеличивают скорость регенерации слизистой оболочки кишечника [4].

B. lactis, входящий в состав «Зафакола» (220 млн КОЕ в 1 таблетке) — анаэробный штамм бифидобактерий, который, наряду с *B. bifidum*, предотвращает диарею и уменьшает ее длительность, стимулирует иммунную систему, уменьшает содержание *H. pylori* в организме человека, способствует повышению абсорбции и концентрации кальция в крови, уменьшает выраженность аллергических и воспалительных реакций [20].

Установлено, что *B. lactis* улучшает апоптотический ответ на повреждения ДНК при раке толстой кишки и снижает неконтролируемый рост клеток при полипах кишечника [29].

Таким образом, «Зафакол», благодаря эффектам инулина, масляной кислоты и бифидобактерий, является регулятором моторики кишечника, стимулирующим сократительную способ-

ность толстой кишки, а также колонопротектором, восстанавливающим энергетический потенциал колоноцитов, нормализующим слизеобразование и функцию бокаловидных клеток, снижающим проницаемость слизистой оболочки, обладающим канцеропреентивным действием в отношении нормальных колоноцитов, а в качестве пре- и пробиотика создающим условия для роста и нормализации кишечной микрофлоры.

Нами пролечены 112 больных с СРК с запорами (81 женщина и 40 мужчин в возрасте от 45 до 60 лет).

У всех пациентов были использованы дополнительные методы исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, копрологическое и микробиологическое исследование фекалий, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, колоноскопия.

До начала лечения у всех больных имел место стул без патологических примесей 1 раз в 3–4 сут. В комплексной терапии всем больным был назначен «Зафакол» по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 нед. Через 4 дня у 22 % пациентов отмечена нормализация дефекации, к 14-м суткам приема препарата стул нормализовался у 78 % больных, к концу 3-й недели — у 89 % пациентов, у остальных пациентов частота дефекации составляла 1 раз в 3 дня.

Таким образом, «Зафакол» является высокоэффективным средством, воздействующим на моторику кишечника и применяющимся при лечении запоров. Его назначение обеспечивает нормализацию дефекации у большинства пациентов и повышение качества их жизни.

Работа выполнена при поддержке «Фармюнион БСВ Девелопмент».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Т. З.;

сбор и обработка материала, написание текста — С. Г.

Список литературы

1. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения: Пособие / Под ред. М.Д. Ардатской. — М.: Форте принт, 2014. — 64 с.
2. Вдовиченко В.И. Запоры: патогенез, классификация, лечение // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). — 2011 (358). — С. 15–23.
3. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2011. — № 3. — С. 124–134.
4. Грачева Н.М., Партин О.С., Аваков А.А. и др. Пробиотики в комплексном лечении больных с заболеваниями ЖКТ с сопутствующим дисбактериозом кишечника // Лечащий врач. — 2008. — № 9. — С. 78–79.
5. Даценко Б.М. Клиническая колопроктология. Кн. I. Заболевания анального канала, параанальной и крестцово-копчиковой области: Монография. — Харьков: Водный спектр Джи-Эм-Пи, 2016. — 384 с.
6. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Проблема запора в современном обществе // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 2 (40). — С. 40–43.
7. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2013 (457). — С. 9–11.
8. Звягинцева Т.Д., Скрипник І.М., Ткач С.М., Харченко Н.В. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (Римські критерії IV — вибрані питання). — К, 2017. — 56 с.
9. Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2014. — № 5. — С. 69–76.
10. Шульськова Ю.О., Ивашкин В.Т. Патогенез и лечение запоров // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 49–52.

11. Berger D.H. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer // *World J Surg.* — 2002. — Vol. 26 (7). — P. 767–771.
12. Chatoor D., Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 23 (4). — P. 571–530.
13. Costilla V.C., Foxx-Orenstein A.E. Constipation: understanding mechanisms and management // *Clin. Geriatr. Med.* — 2014. — Vol. 30 (1). — P. 107–115.
14. D'Argenio G. et al. Differential expression of multiple transglutaminases in human colon: impaired keratinocyte transglutaminase expression in ulcerative colitis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54 (4). — P. 496–502.
15. Davie J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133 (Suppl. 7). — P. 2485S–2493S.
16. Denisson C., Prasad M., Lloid A. et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation // *Pharmacoeconomics.* — 2005. — Vol. 23. — P. 461–466.
17. Ebert M.N. et al. Expression of glutathione S-transferases (GSTs) in human colon cells and inducibility of GSTM2 by butyrate // *Carcinogenesis.* — 2003. — 24 (10). — P. 1637–1644.
18. Femia A.P. et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats // *Carcinogenesis.* — 2002. — Vol. 23. — P. 1953–1960.
19. Hatayama H. et al. The short chain fatty acid, butyrate, stimulates MUC2 mucin production in the human colon cancer cell line, LS174T // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 356 (3). — P. 599–603.
20. Kalliomäki M., Antoine J.M., Herz U. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140 (3). — P. 713S–21S.
21. Kiehne K. et al. Defensin expression in chronic pouchitis in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis coli // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — N 12 (7). — P. 1056–1062.
22. Lacy B.E., Levenick J.M., Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2012. — N 5. — P. 233–247.
23. Magdy El Salhy, Svendsen R. Chronic constipation and treatment options // *Mol. Med. Rep.* — 2013. — N 4. — P. 3–8.
24. Menzel T. et al. Butyrate inhibits leukocyte adhesion to endothelial cells via modulation of VCAM // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2004. — N 10. — P. 122–128.
25. Mounsey A. et al. Management of Constipation in Older Adults // *Am. Fam. Physician.* — 2015. — Vol. 92 (6). — P. 500–504.
26. Ostaszkiwicz J. et al. The effects of conservative treatment or constipation on symptom severity and quality of life in community-dwelling adults // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 193–198.
27. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner // *Can. J. Gastroenterol.* — 2011. — 25 (suppl. B). — P. 36B–40B.
28. Roberfroid M. Functional food concept and its application to prebiotics // *Dig. Liver. Dis.* — 2002. — Vol. 34, suppl. 2. — P. S105–S110.
29. Roller M., Clune Y., Collins K. et al. Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients // *Br. J. Nutr.* — 2007. — Vol. 97 (4). — P. 676–684.
30. Sabatino A.D. et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* — 2005. — Vol. 22, N 9. — P. 789–794.
31. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 25 (suppl. B). — P. 11B–15B.
32. Topping D.L., Clifton P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — P. 1031–1064.
33. Zeng H., Briske-Anderson M. Prolonged butyrate treatment inhibits the migration and invasion potential of HT1080 tumor cells // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135 (2). — P. 291–295.

Т.Д. Звягінцева, С.В. Гріднева

Харківська медична академія післядипломної освіти.

Хронічні запори та методи сучасної терапії

Представлено дані про причини порушень акту дефекації, механізми нормальної дефекації, патогенетичні аспекти виникнення запорів, дано визначення «функціонального запору», згідно з Римськими критеріями IV. Показано роль препарату «Зафакол» як стимулятора скорочувальної здатності кишкової стінки за рахунок інуліну, що входить до його складу, а також як колонопротектора, що має протизапальну, канцеропреventивну, імуномодулювальну, пре- та пробіотичну дію.

Ключові слова: запор, «Зафакол», товста кишка, бутират, синдром подразненого кишечника.

T. D. Zvyagintseva, S. V. Gridneva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Chronic constipation and methods of modern therapy

The article presents data on the causes of the defecatory disorders, mechanisms of normal defecation, pathogenetic aspects of the constipation occurrence, definition of «functional constipation», according to the Rome criteria IV. The role of the drug *Zafacol* has been demonstrated as a stimulator of the contractile capacity of the intestinal wall due to the inulin, included in its composition, as well as a colon protector, possessing anti-inflammatory, carcinogenic, immunomodulatory, pre- and probiotic actions.

Key words: constipation, *Zafacol*, colon, butyrate, irritable bowel syndrome. □

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри гастроентерології
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58. Тел. (57) 738-71-96

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2017 р.