

Запор функционального происхождения

Ю.О. Шульпекова, А.А. Курбатова, А.В. Седова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Functional constipation

Yu.O. Shulpekova, A.A. Kurbatova, A.V. Sedova

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution
of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть последние изменения в классификации запора функционального происхождения (как самостоятельного заболевания, так и в рамках синдрома раздраженного кишечника), представления о его происхождении, а также рекомендуемые подходы к ведению пациентов с этой патологией.

Основные положения. В 2016 г. представлены материалы последнего Консенсуса по диагностике и лечению функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (так называемые Римские критерии IV). В разделе, касающемся заболеваний кишечника, выделена новая форма — опиоидиндуцированный запор; также претерпели некоторые изменения диагностические (в основном временные) критерии синдрома раздраженного кишечника и функционального запора. В новом Римском консенсусе различные виды функциональной патологии кишечника оценивают как проявления своеобразного континуума. Происхождение функциональных заболеваний кишечника продолжают рассматривать в контексте биопсихосоциальной модели; в их происхождении играют роль как конститутивные факторы, в частности особенности серотонинергической и адренергической регуляции, так и особенности питания, обмена желчных кислот и пр. В последние годы углубленно изучается роль изменений кишечной микробиоты.

Принципы лечения запора функционального происхождения в общих чертах остаются прежними. В первую очередь следует предпринимать усилия по модификации питания и образа жизни, включая

Aim of review. To discuss the recent updates in classification of constipation of functional origin (both as separate entity, and within the pattern of constipation-predominant irritable bowel syndrome), the concepts on pathogenesis and recommended treatment approaches.

Key points. In 2016 multinational consensus statement on functional gastrointestinal disorders (so-called Rome IV criteria) was presented. In the section devoted to the bowel diseases the new entity — opioid-induced constipation was defined; besides that diagnostic (mostly — the time-based criteria) of irritable bowel syndrome and functional constipation were modified. In new Rome consensus different types of functional bowel diseases were considered as specific forms of certain continuum. The origin of functional bowel diseases is still presented in the context of biopsychosocial model; that develop due to impact of constitutive factors, in particular features of serotonergic and adrenergic regulation, dietary habit, bile acid metabolism etc. In the recent years the role of intestinal microbiota changes was studied intensively.

The treatment approach for functional constipation underwent no significant changes. First of all it is required to attempt to modify dietary habits and lifestyle, including consumption of fermented milk products; at the second stage food fibers are prescribed, at inefficiency of these measures — relatively safe laxatives, and if necessary — drugs to relieve pain. Administration of probiotics and prebiotics is the promising trend in the functional bowel disease treatment, being pathogenically justified and. Promising results are received

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov university. Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 12.07.2017 / Received: 12.07.2017

потребление кисломолочных продуктов; на втором этапе назначают пищевые волокна, при неэффективности этих мер — относительно безопасные слабительные средства, при необходимости — препараты для лечения боли. Применение пробиотиков и пребиотиков — перспективное направление лечения функциональных заболеваний кишечника, такой подход наиболее патогенетически обоснован и безопасен. Многообещающие результаты получены при применении определенных штаммов бифидобактерий и лактобацилл, в частности комбинированного препарата «Флорасан Д», в состав которого входят *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. Получен большой объем данных, доказывающих эффективность при запоре и вздутии живота штамма *B. lactis* DN-173010 (коммерческое наименование «ActiRegularis»), который включают в состав продуктов функционального питания для ежедневного приема.

Ключевые слова: запор функционального происхождения, пищевые волокна, кишечный микробиом, бифидобактерии.

at administration of specific strains of bifidobacteria and lactobacilli, in particular the combined probiotic «Florasan D» that includes *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. Large-scale studies proving efficacy of *B. lactis* DN-173 010 strain (the commercial name «ActiRegularis») at constipation and functional flatulence are received, the drug is included to the spectrum of functional nutritional products for daily intake.

Key words: functional constipation, food fibers, intestinal microbiome, bifidobacteria.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Курбатова А.А., Седова А.В. Запор функционального происхождения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):105-112

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-105-112

For citation: Shulpekova Yu.O., Kurbatova A.A., Sedova A.V. Functional constipation. Ross z gastroenterol gepatol kolo-proktol 2017; 27(5):105-112

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-105-112

Введение

В 2016 г. представлены материалы последнего Консенсуса по диагностике и лечению функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) — так называемый Римский консенсус IV, в разработке которого принимали участие ведущие специалисты Европы и Америки.

Первое, что обращает на себя внимание в настоящей версии Консенсуса, — это рекомендация применять термин «расстройства взаимодействия желудочно-кишечного тракта и головного мозга» («disorders of gut-brain interaction») наряду с термином «функциональные расстройства» или даже взамен его, поскольку такая формулировка более точно отражает суть патологии. Новый термин подчеркивает, что в основе появления ее симптомов лежат комплексные нарушения: в разной степени выраженные нарушения моторики и висцеральной чувствительности, изменения иммунной реакции слизистой оболочки, влияния кишечной микрофлоры и/или изменения функций центральной нервной системы [1, 2]. Эксперты Rome Foundation считают обоснованным сохранение термина «функциональная диарея», что позволяет более четко отграничивать это состояние от других типов хронической диареи, пока не появится новое, более точное название [2]. В настоящее время развитие функ-

циональных желудочно-кишечных расстройств объясняют в рамках сложной биопсихосоциальной модели, и эта проблема, скорее всего, лежит в плоскости нейрогастроэнтерологии.

В Римском консенсусе IV классификация функциональных болезней кишечника включает следующие формы [3]:

1. *Синдром раздраженного кишечника* (СРК): с преобладанием запора (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК смешанного типа и неклассифицируемый (СРК-Н). Форма СРК с преобладанием боли в данной редакции не выделяется.

2. Функциональный запор.

3. Функциональная диарея.

4. Функциональное вздутие живота.

5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство.

6. Опиоидиндуцированный запор.

К функциональным аноректальным расстройствам относятся [3]:

1. Недержание кала.

2. Функциональная аноректальная боль: синдром *levator ani*, неспецифическая функциональная аноректальная боль, *proctalgia fugax* (различие между этими состояниями базируется в основном на продолжительности существования симптомов).

3. Функциональные расстройства дефекации: неадекватная пропульсия при дефекации, диссинергичная дефекация.

Изменения, внесенные в классификацию и диагностические критерии каждого из расстройств, основываются на данных математического анализа частоты тех или иных проявлений у практически здоровых людей и у лиц, расценивающих их как болезненные проявления [3]. Важно, что в новом Римском консенсусе различные виды функциональной патологии кишечника рассматривают не изолированно, а как проявления своеобразного континуума — от форм без болевого компонента (функциональные диарея и запор) до форм, при которых боль вносит существенный вклад в клиническую картину болезни (СРК) [3]. Это представляется весьма логичным и обосновывается различием реакций организма «хозяина» на воздействие патогенных факторов. Кроме того, при функциональном запоре метеоризм может периодически индуцировать боль.

В клинические диагностические критерии СРК внесены некоторые изменения, в основе которых лежат результаты 10-летней аналитической работы экспертов с момента выхода Римских критериев III:

- формулировка «боль или дискомфорт в животе» изменена на «боль в животе» (понятие «дискомфорт» более расплывчатое и в некоторых языках отсутствует);

- формулировка «облегчение боли после дефекации» заменена на «боль связана с дефекацией» (у части пациентов отмечается нарастание боли после опорожнения кишечника);

- критерий частоты появления симптомов «в течение как минимум 3 дней в месяц» заменен на «как минимум 1 день в неделю»;

- формулировка «появление боли связано с изменением частоты дефекаций и консистенции кала» изменена на «боль связана с изменением частоты дефекаций и консистенции кала».

Диагноз функционального заболевания кишечника по-прежнему рассматривают как «диагноз исключения». Однако в новом Консенсусе предлагается опираться в основном на отсутствие «красных флагов»; проведение традиционных, рутинных исследований, таких как общий и биохимический анализы крови, копрологическое исследование, оценка функции щитовидной железы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, расценивается как необязательное. Эксперты утверждают, что диагноз с достаточно высокой точностью может быть установлен лишь на основании соответствия клиническим критериям в отсутствие «симптомов тревоги» (анемия, уменьшение массы тела, отягощенная наследственность по колоректальному раку, воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии). Специальные исследования, посвященные валидации новых клинических критериев, показали,

что их чувствительность и специфичность в диагностике СРК составляют 62,7 и 97,1%, функционального запора — 72,2 и 93,6% соответственно [3]. Проведение колоноскопии в Римском консенсусе IV рекомендуется при наличии «симптомов тревоги».

После публикации материалов Римского консенсуса IV последовали комментарии ведущих российских специалистов по этой проблеме, и если принципиальных расхождений в отношении общей структуры клинических форм, представлений о патогенезе и принципах лечения нет, то в аспекте тактики обследования прослеживается определенное несогласие. В частности, есть мнение, что вследствие неспецифичности симптомов функциональных кишечных расстройств план обследования пациентов должен включать рутинные исследования и в значительной части случаев — применение методов визуализации толстой кишки [1].

В новом Римском консенсусе выделены главы, в которых рассматривается роль кишечной микрофлоры в патогенезе функциональных заболеваний кишечника, особенно большой объем данных накоплен в отношении СРК и функциональной диспепсии. Патогенетическую роль играют продукты обмена микрофлоры, перенесенные или нераспознанные инфекции и паразитозы, взаимодействие микробов и «хозяина», опосредованное иммунными, метаболическими факторами, изменениями обмена желчных кислот. Со стороны организма «хозяина» отмечается повышение кишечной проницаемости и связанное с этим изменение нервной и иммунной регуляции [4].

Вызывает большой научно-практический интерес характеристика межкультурных и межнациональных различий в течении функциональных болезней кишечника, связанных с особенностями питания, генетическими различиями, влиянием факторов окружающей среды, различиями в восприятии болезни и местными традициями лечения [5].

Синдром раздраженного кишечника

Средняя распространенность СРК оценивается как 10–15%. Более чем у половины пациентов симптомы возникают/усиливаются после приема пищи. Продукты, провоцирующие симптомы: кофеин, газированные напитки, жирная пища, продукты с повышенным содержанием волокон (в особенности нерастворимых) и специфических углеводов, относящихся к разряду фрукто-, олиго-, ди- и моносахаридов («короткоцепочечные углеводы») и сахарных спиртов (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs) [6, 7]. Одни компоненты растительной пищи могут стимулировать глютаматные рецепторы и TRP-V1-рецепторы (капсаициновые), другие — биологически активные амины и салицилаты — влияют на обмен гистами-

на и активацию мастоцитов, что вызывает ухудшение течения болезни.

Выделяют нетяжелое (мягкое) течение, при котором наблюдаются нечастые обострения, симптомы слабовыраженные и в большинстве случаев наиболее эффективный подход — образование пациента (доступное объяснение причин появления симптомов и благоприятного прогноза болезни), психологическая поддержка с рекомендацией регулярно посещать врача, коррекция питания и образа жизни. При умеренно тяжелом течении обострения часто возникают рецидивы, даже на фоне рациональной диеты, или наблюдается персистенция симптомов. У таких пациентов чаще выявляют другие заболевания, классифицируемые как функциональные расстройства: фибромиалгию, функциональную диспепсию, мигрень, хроническую тазовую боль, больные чаще обращаются к врачу. В подобных случаях показана фармакотерапия, также необходимо уделить более пристальное внимание оценке психологического состояния пациента. При тяжелом течении, когда симптомы постоянные, достаточно интенсивные, вследствие чего снижаются работоспособность и качество жизни пациента, а терапия неэффективна, помимо ревизии диагноза, необходим мультидисциплинарный подход с участием терапевта/гастроэнтеролога, невролога и, возможно, психиатра для исключения нейропатической боли и соматоформных расстройств и коллегиального подбора терапии.

Функциональный запор и СРК-З

Распространенность обстипационного варианта СРК несколько выше, чем других типов, составляя 40–45% всех случаев СРК [8]. Распространенность функционального запора в популяции значительно варьирует (2–28%), что во многом объясняется особенностями питания; чаще он наблюдается у женщин. У одной части пациентов (по данным S. Shahid и соавт. [2], — у 42%) определяется замедленный транзит по толстой кишке, у другой (у 12%) — диссинергичная дефекация, нередко (у 25%) наблюдается их комбинация, при этом достаточно часто (у 20%) не выявляют ни отчетливых признаков замедления перистальтики, ни нарушений процесса дефекации (возможна комбинация пограничных расстройств). Примерно у трети пациентов с функциональным запором, независимо от его типа, может быть обнаружено замедленное опорожнение желудка и у части — замедленный транзит в верхних отделах ЖКТ, включая тонкую кишку.

В одной из работ, в которой был проведен анализ особенностей проявления функционального запора у женщин, обнаружена интересная закономерность: запор без клинических признаков диссинергии мышц тазового дна характерен для

пациенток более молодого возраста (18–45 лет), в то время как запор с симптомами диссинергичной дефекации чаще наблюдается у женщин в возрасте 45–65 лет. При проведении инструментальных исследований установлено, что, несмотря на отсутствие характерных клинических проявлений, диссинергия мышц тазового дна в форме парадоксального спазма наружного анального сфинктера и нарушения расслабления внутреннего наблюдалась у большинства (у 83,1%) пациенток более молодого возраста, между тем как замедленный транзит в отсутствие сопутствующей диссинергии мышц тазового дна — лишь у 8,7%. В то же время среди тех больных, у которых имелись выраженные симптомы диссинергии (старшая группа), у 40,2% наблюдался сопутствующий замедленный транзит. В этой группе диссинергия выражалась в несколько иной форме — преимущественно в виде нарушения расслабления лобково-прямокишечной мышцы (у 60,4% больных); также часто выявляли ректоцеле (у 61,3%) и ректальный пролапс (у 12,3%) [10].

Механизмы развития функционального запора и СРК-З сложные (см. ранее). Помимо повышенной частоты депрессии и тревоги, что влияет на восприятие боли и частоту обращения к врачу, у таких пациентов описаны генетическая предрасположенность к формированию особенностей адренергической и серотонинергической регуляции [11], нарушение гастроколитического рефлекса (отсутствие должного понижения тонуса ректосигмоидной зоны после приема пищи обычной калорийности) [12, 13], измененное распределение энтерохромаффинных клеток [14], особенности обмена желчных кислот [15] и других регуляторов перистальтики. Прицельно изучают состав кишечной микробиоты и ее влияние на течение субклинического воспаления в стенке кишечника и нервную регуляцию [6]. Помимо уменьшения разнообразия кишечной микрофлоры, типичного для многих функциональных расстройств, при запоре установлено уменьшение содержания метаногенных бактерий, утилизирующих водород в просвете; особенно четко это показано для основного метанпродуцирующего вида *Methanobrevibacter smithii*. Наряду с замедлением моторики [16] избыточное накопление водорода может привести к вздутию живота (развитию метеоризма). В то же время дефицит метана — важного регулятора перистальтики — может сопровождаться вторичным замедлением кишечного транзита [17].

Важную роль в происхождении симптомов функциональных расстройств кишечника могут играть особенности питания. Уменьшенное потребление растительных волокон ассоциировано с развитием запора, что, с одной стороны, можно объяснить уменьшением объема кишечного содержимого и угнетением пропульсивных движений, с другой — пониженной выработкой короткоцеп-

почечных жирных кислот, стимулирующих перистальтику. Недостаточное потребление волокон, по-видимому, — одна из главных причин высокой распространенности СРК-3 и функционального запора в современном обществе. Это в особенности характерно для молодых женщин, ограничивающих себя в питании, и пожилых людей со сниженным аппетитом и другими проблемами, препятствующими рациональному питанию. При соблюдении диеты многие люди употребляют пищевые добавки, содержащие соединения кальция и железа, что повышает риск развития запора.

Такие продукты, как бобовые, лук, капуста и другие из группы FODMAPs (см. ранее), неперевариваемые (нерастворимые) волокна в составе отрубей и злаков служат в качестве субстрата для образования кишечного газа. В условиях висцеральной гиперчувствительности повышенное газообразование приводит к усилению боли [18].

Основные принципы лечения функционального запора и СРК-3

На первом этапе лечения при нетяжелом течении функционального запора и СРК-3 следует рекомендовать увеличение содержания в рационе пищевых растительных волокон в составе продуктов питания или пищевых добавок. Варьируя потребление пищевых волокон, можно добиться уменьшения выраженности симптомов функционального запора и СРК-3 у значительной части больных [18, 37]. Рекомендуется увеличить содержание клетчатки до 20–35 г в день с учетом массы тела и энергетических затрат пациента, при этом необходимо контролировать содержание липидов в крови. Содержание волокон следует увеличивать постепенно, оценивая их переносимость, начиная с 3–5 г на порцию пищи [19].

Употребление преимущественно растворимых, высокогидрофильных, волокон (оболочек семян лечебного подорожника псиллиума, или исфагулы) в дозе 2,5–30 г в день дробно характеризуется доказанной эффективностью в уменьшении выраженности таких проявлений запора, как необходимость натуживаться при дефекации и плотная консистенция кала (сила доказательности умеренная) [1]. К высокогидрофильным волокнам относятся также камеди и метилцеллюлоза.

При употреблении преимущественно нерастворимых волокон, в частности отрубей, может наступить ухудшение — нарастание вздутия и боли в животе. Углеводы, в которых сахаридные остатки соединены преимущественно не альфа-, а бета-связями (большинство из них относится к категории FODMAPs), что значительно затрудняет их гидролиз в просвете, могут провоцировать ухудшение вследствие повышения газообразования [20]. В то же время при умеренном употреблении сахаристые веще-

ства (например, в спелых ягодах и плодах, меде) оказывают послабляющее действие; кроме того, многие плоды, в частности слива, содержат гликозидоподобные вещества.

Для поддержания нормальной перистальтики также необходимы достаточная физическая активность (минимальная нагрузка — быстрая полурасовая ходьба ежедневно), а также пребывание в покое в течение 15 мин после каждого приема пищи. Следует выделять время для посещения туалета в утренние часы (даже при отсутствии отчетливых позывов на дефекацию): это способствует расслаблению мышц тазового дна и стимулирует позывы.

Чрезмерное потребление кофеина (в составе черного и зеленого чая, кофе, газированных напитков) может провоцировать активный диурез и обезвоживание, кофеин вызывает выброс адреналина и кортизола, угнетающих перистальтику. Следует свести к минимуму употребление алкоголя, который приводит к дегидратации; пиво содержит значительное количество танинов.

При необходимости проведения лекарственной терапии — назначения слабительных средств — в качестве препаратов первого ряда в большинстве случаев рекомендуют осмотические слабительные, характеризующиеся мягким действием и высокой безопасностью. В рекомендации Римского консенсуса IV из препаратов этого класса включен полиэтиленгликоль (17–34 г в день), поскольку накоплен большой объем данных, доказывающих эффективность и безопасность этого препарата при запоре функционального происхождения. Среди рекомендованных слабительных указаны также агонист гуанилатциклазы С линаклотид (стимулятор кишечной перистальтики и секреции) и селективный активатор хлоридных каналов 2-го типа любипростон. Эти два препарата обладают доказанной эффективностью в отношении улучшения общего самочувствия больных, однако они не зарегистрированы в России. В Российских рекомендациях по лечению СРК, а также Рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации упоминаются и другие эффективные слабительные препараты, в частности лактулоза, прукалоприд, бисакодил [21, 22].

При необходимости назначения антидепрессантов с целью устранения боли при СРК-3 следует отдавать предпочтение селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, а не трициклическим антидепрессантам, к побочным эффектам которых относится запор.

В материалах Римского консенсуса IV специальный акцент сделан на таких подходах, как назначение пре- и пробиотиков, препаратов на основе лекарственных растений, когнитивная поведенческая терапия, гипнотерапия, акупунктура. Немедикаментозные методы лечения могут быть применены как дополнение к фармакотера-

пии при ее неэффективности, а также при нежелании пациента принимать лекарственные средства. У больных с функциональными заболеваниями отмечена вероятность достаточно выраженного плацебо-эффекта, определяемого взаимоотношениями врача и пациента.

Применение про- и пребиотиков — перспективное направление лечения СРК, такой подход, пожалуй, в наибольшей степени патогенетически обоснован и безопасен при функциональных заболеваниях кишечника [23].

Мета-анализ результатов применения различных про- и пребиотиков при СРК и функциональном запоре показал, что в целом препараты этих классов эффективны в устранении боли в животе, вздутия и учащении стула при запоре, однако сделать выводы об особенной эффективности определенных штаммов затруднительно [24].

Можно прогнозировать, что наиболее выраженный эффект могут дать препараты, в состав которых включены бифидобактерии [25], поскольку для экспериментальных моделей колита и СРК в большинстве случаев характерно возникновение дефицита бактерий этого рода — представителей основной кишечной популяции. Бифидобактерии проявляют выраженную сахаролитическую и репаративную активность, регулируют перистальтику благодаря продукции короткоцепочечных жирных кислот и влиянию компонентов собственной цитоплазмы, дают противовоспалительный эффект и оказывают анксиолитическое действие. Многообещающие результаты получены также при применении некоторых штаммов лактобацилл [23, 26, 27].

В аспекте лечения запора функционального происхождения, пожалуй, наибольший объем доказательных данных накоплен в отношении функциональных продуктов «Активиа», содержащих пробиотический штамм *Bifidobacterium lactis* DN-173010 (коммерческое наименование этого штамма — ActiRegularis) [23]. Он характеризуется высокой выживаемостью при прохождении кислой среды желудка и желчсодержащей среды тонкой кишки. Продукты «Активиа» могут быть использованы для ежедневного потребления даже здоровыми людьми, поскольку нежелательных явлений, в том числе склонности к диарее, при их применении не зарегистрировано. В исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что на фоне приема кисломолочного продукта, в состав которого включен штамм *B. lactis* DN-173010, ускоряется транзит по ободочной кишке в целом и наиболее значительно в правых отделах [28].

В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах, в которые были включены пациенты с СРК-3 ($n=34$), показано, что при употреблении кисломолочного продукта, содержащего *B. lactis* DN-173010, отмечались

существенное уменьшение доли испытывавших «максимальное» ощущение распираания в животе, а также снижение среднего показателя объема живота как объективного показателя метеоризма (на 78% в группе получавших пробиотический штамм в сравнении с 29% при приеме «контрольного» кисломолочного продукта со сходными органолептическими свойствами, но без добавления специальных штаммов).

У пациентов, употреблявших пробиотический продукт со штаммом *B. lactis* DN-173010, достоверно уменьшилось время пассажа как в верхних отделах (до уровня слепой кишки — на 1,2 ч), так и по толстой кишке (на 12,2 ч). На фоне этих изменений общая выраженность симптомов (боль в животе и настоятельные позывы на дефекацию) в группе получавших лечебный штамм достоверно уменьшилась [29].

В сравнительном исследовании (контроль — кисломолочный продукт, содержащий инактивированные бактерии), проведенном Y.X. Yang и соавт. [30], показана эффективность кисломолочного продукта, содержащего *B. lactis* DN-173010 и йогуртовые штаммы — BIO (R), в лечении запора у женщин ($n=135$). С конца 1–2-й недели в обеих группах существенно возросла частота дефекаций, отмечено улучшение консистенции кала. Однако на фоне употребления кисломолочного продукта с живыми *B. lactis* DN-173010 эффект был достоверно более выраженным [30]. Уменьшение выраженности метеоризма, повышение частоты дефекаций и качества жизни больных с СРК-3 отмечены и в других работах [31]. Употребление кисломолочного продукта, включающего данный штамм бифидобактерий, также способствует устранению субклинических дискомфортных ощущений в животе в популяции практически здоровых людей, не вызывая при этом диареи, что обосновывает возможность его применения в составе продуктов функционального питания для ежедневного приема [32, 33].

Установлено, что, помимо продуктов, включающих *B. lactis* DN-173010, положительное влияние на субъективные проявления запора с замедленным транзитом оказывает йогурт, содержащий *Lactobacillus casei Shirota* ($n=24$) [34], хотя эффект этого штамма в другой работе не подтвердился [35]. При употреблении йогурта и капсул с *B. lactis* HN019 уменьшаются общее время транзита по ЖКТ и вероятность возникновения желудочно-кишечных проявлений у здоровых лиц [36].

Выраженный клинический эффект у больных с СРК-3 отмечен при использовании пробиотической композиции «Флорасан-Д», содержащей *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*. Проведен сравнительный анализ влияния пробиотика «Флорасан Д» в стандартной дозировке (по 250 мг 2 раза в день) при приеме в течение 28 дней и плацебо на динамику симптомов, состо-

яние кишечной микрофлоры, показатели водородного дыхательного теста с лактулозой и качество жизни у пациентов с обстипационным вариантом СРК ($n=33$). Показано, что в отношении уменьшения выраженности основных клинических проявлений (боль в животе и нарушения дефекации), повышения качества жизни больных, нормализации показателей водородного дыхательного теста «Флорасан-Д» эффективнее плацебо [37].

Проведены работы с целью оценки эффективности других штаммов лактобацилл и бифидобактерий при СРК, функциональном запоре и вздутии живота, в частности *B. lactis* CNCM I-2494 [35, 38]. Синбиотик — комбинация артишока (содержащего инулинподобный фруктан) и пробиотического штамма *L. paracasei* IMPC2.1 — продемонстрировал эффективность в отношении улучшения консистенции кала и уменьшения чувства неполного опорожнения кишечника [39]. Однако в некоторых исследованиях, в которых, несмотря на выраженные лечебные эффекты

отдельных штаммов бактерий в исследованиях *in vitro*, в клинических условиях их действие отчетливо не проявилось [40, 41]. Разрабатывается новое направление в лечении функциональных заболеваний кишечника — трансплантация микрофлоры здорового донора [42].

При лечении пробиотиками, по-видимому, важно выбрать наиболее адекватную временную нишу или режим («окно возможностей»), когда действие таких препаратов окажется оптимальным. Для расширения арсенала таких средств и выработки оптимальной стратегии необходимы время и определенные экономические затраты. При нетяжелом течении СРК-3 и функционального запора ежедневный прием функциональных пробиотических продуктов, содержащих штаммы, эффективность и безопасность которых доказаны, могло бы стать эффективной и безопасной стратегией лечения и профилактики этой патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Шенгулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):99-103 [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of the Rome-IV criteria of irritable bowel syndrome: are there any basic changes? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):99-103].
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology 2016 Feb 19; pii: S0016-5085(16)00223-7.
3. Simren M., Palsson O.S., Whitehead W.E. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. Curr Gastroenterol Rep 2017; 19(4): 15.
4. Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C. et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016;150:1305-18.e8.
5. Fang X., Francisconi C.F., Fukudo S., Gerson M.J., Kang J.Y., Schmulson Wasserman M.J., Sperber A.D. Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs). Gastroenterology 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00179-7.
6. Lee H.J., Choi J.K., Ryu H.S., Choi C.H., Kang E.H., Park K.S., Min Y.W., Hong K.S. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. J Neurogastroenterol Motil 2017 Jan 30;23(1):9-19.
7. Schmulson Wasserman M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil 2017 Apr; 23(2): 151-63.
8. Anbardan S.J., Daryani N.E., Fereshtehnejad S.M., Taba Taba Vakili S., Keramati M.R., Ajdarkosh H. Gender Role in Irritable Bowel Syndrome: A Comparison of Irritable Bowel Syndrome Module (ROME III) Between Male and Female Patients. J Neurogastroenterol Motil 2012 Jan;18(1):70-7.
9. Shahid S., Ramzan Z., Maurer A.H., Parkman H.P., Fisher R.S. Chronic idiopathic constipation: more than a simple colonic transit disorder. J Clin Gastroenterol 2012 Feb;46(2):150-4.
10. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. Dis Colon Rectum 2011 Dec;54(12):1560-9.
11. Saito Y.A. The role of genetics in IBS. Gastroenterol Clin N Am 2011 Mar;40(1):45-67.
12. Deiteren A., Camilleri M., Burton D., McKinzie S., Rao A., Zinsmeister A.R. Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2010;55:384-91.
13. Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A., Mazzocchi S., Corazza G.R. Meal induced rectosigmoid tone modification: a low caloric meal accurately separates functional and organic gastrointestinal disease patients. Gut 2006 Oct;55(10):1409-14.
14. El-Salhy M., Seim I., Chopin L., Gundersen D., Hatlebakk J.G., Hausken T. Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. Front Biosci (Elite Ed) 2012 Jun 1;4:2783-800.
15. Abrahamsson H., Ostlund-Lindqvist A.M., Nilsson R., Simrén M., Gillberg P.G. Altered bile acid metabolism in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. Scand J Gastroenterol 2008;43(12):1483-8.
16. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. J Neurogastroenterol Motil 2014 Jan; 20(1):31-40.
17. Agrawal A., Whorwell P., Houghton L. Is abdominal distension related to delayed small and large transit transit in patients with constipation predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130(Suppl 2):632.
18. DeLegge M. (ed.). Nutrition and Gastrointestinal Disease. © Humana Press Inc.; 2008. 338 p.
19. Buchman A.L. Nutritional Care of the Patient with Gastrointestinal Disease. CRC Press; 2015. 441 p.
20. Tuck C.J., Muir J.G., Barrett J.S., Gibson P.R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: Role in irritable bowel syndrome. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2014;15:1-16.
21. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Васильев С.В., Головенко О.В.,

- Головенко А.О., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Кашников В.Н., Куликовский В.Ф., Лапина Т.Л., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимебулатов В.М., Тихонов А.А., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Чибисов Г.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2014; 24(2):92-101 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Vasil'ev S.V., Golovenko O.V., Golovenko A.O., Grigor'ev Ye.G., Kostenko N.V., Kashnikov V.N., Kulikovskiy V.F., Lapina T.L., Mayev I.V., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tikhonov A.A., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Chibisov G.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V. Diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome: clinical guidelines. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014;24(2):92-101].
22. Синдром раздраженного кишечника: Глобальная перспектива. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Интернет-сайт <http://www.worldgastroenterology.org> — 1 июля 2017 г. [Irritable bowel syndrome: Global perspective. Practical guidelines of the World Gastroenterology Organisation. <http://www.worldgastroenterology.org>; July 1, 2017].
23. Whorwell P.J. Do Probiotics Improve Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome? Ther Adv Gastroenterol 2009 Jul; 2(Suppl 4):37-44.
24. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:1547-61.
25. Aragon G., Graham D.B., Borum M., Doman D.B. Probiotic Therapy for Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Hepatol (N.Y.) 2010 Jan; 6(1):39-44.
26. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol 2015 Apr-Jun; 28(2):203-9.
27. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B., Collins J.K., Shanahan F., Quigley E.M. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005 Mar; 128(3):541-51.
28. Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M.F., Myara A., Bouvier M., Bouley C., Tondy F., Bommelaer G., Grimaud J.C. Bifidobacterium animalis strain DN-173010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2002 Mar; 16(3):587-93.
29. Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., Schlumberger A., Jakob S., Whorwell P.J. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2009 Jan; 29(1):104-14.
30. Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. World J Gastroenterol 2008; 14(40):6237-43.
31. Mouret M., Mercier C.H. et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:475-86.
32. Marteau P., Guyonnet D., Lafaye de Micheaux P., Gelu S. A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 in healthy women reporting minor digestive symptoms. Neurogastroenterol Motil 2013 Apr;25(4):331-e252.
33. Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. J Dig Dis 2009 Feb;10(1):61-70.
34. Krammer H.J., von Seggern H., Schaumburg J., Neumer F. Effect of Lactobacillus casei Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. Coloproctology 2011;33:109-13.
35. Mazlyn M.M., Nagarajah L.H., Fatimah A., Norimah A.K., Goh K.L. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Gastroenterol Hepatol 2013 Jul; 28(7):1141-7.
36. Waller P.A., Gopal P.K., Leyer G.J., Ouwehand A.C., Reifer C., Stewart M.E., Miller L.E. Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. Scand J Gastroenterol 2011 Sep; 46(9):1057-64.
37. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomised, simple-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Med Res 2014; 3(2):18-23.
38. Eales J., Gibson P., Whorwell P., Kellow J., Yellowlees A., Perry R.H.J., Edwards M., King S., Wood H., Glanville J. Systematic review and meta-analysis: the effects of fermented milk with Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 and lactic acid bacteria on gastrointestinal discomfort in the general adult population. Ther Adv Gastroenterol 2017 Jan; 10(1): 74-88.
39. Riezzo G., Orlando A., D'Attoma B., Guerra V., Valerio F., Lavermicocca P., De Candia S., Russo F. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation — a double-blind, controlled, crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2012 Feb; 35(4):441-50.
40. Favretto D.C., Pontin B., Moreira T.R. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (Bifidobacterium lactis bi-07) in improving symptoms of constipation. Arq Gastroenterol 2013 Jul-Sep; 50(3):196-201.
41. Ojetti V., Ianaro G., Tortora A., D'Angelo G., Di Rienzo T.A., Bibbì S., Migneco A., Gasbarrini A. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastrointest Liver Dis 2014 Dec; 23(4):387-91.
42. Pinn D.M., Aroniadis O.C., Brandt L.J. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? Neurogastroenterol Motil 2015 Jan; 27(1):19-29.