

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

**Хронический запор (ХЗ) — одно из распространенных нарушений функции кишечника, в среднем встречается у 15% населения и у большинства лиц пожилого и старческого возраста. Проблему для диагностики и лечения составляют функциональные запоры (ФЗ). В патогенезе ФЗ ведущую роль играет дискинезия (синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров), гипокинезия (инертная толстая кишка) и диссинергия мышц тазового дна (диссинергическая дефекация). Эффективность лечения ХЗ зависит от установления этиологии запоров, инструментальной оценки моторной функции кишечника и мышц тазового дна. Римские критерии III 2006 г. позволяют уверенно поставить диагноз ФЗ и синдрома раздраженного кишечника с запорами (СРК-3) и провести лечение регуляторами моторики. Пациентам с инертной толстой кишкой показаны энтерокинетики. Эти препараты ускоряют толстокишечный транзит, улучшают консистенцию стула и уменьшают напряжение при дефекации. Больные с диссинергической дефекацией должны получать биофидбектерапию (БФБТ).**

*Ключевые слова: функциональный запор, синдром раздраженного кишечника с запорами, инертная толстая кишка, диссинергическая дефекация, регуляторы моторики толстой кишки, энтерокинетики, биофидбектерапия*

**Х**ронический запор (ХЗ) встречается у 15% взрослого населения и у большинства лиц пожилого и старческого возраста г. Москвы [1]. По данным американских исследователей, число амбулаторных посещений по поводу запоров увеличилось с 1993—1996 г. в 2001—2004 г. в два раза [2], а медицинские затраты на их лечение выросли почти в три раза [3]. ХЗ снижают качество жизни пациентов, весьма обременительны для системы здравоохранения [4] и даже влияют на физические и умственные показатели [5].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХЗ

Дискинезия кишечника (I вариант ХЗ) характерна для функционального запора (ФЗ) и синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3). Критерии ФЗ и СРК-3 сформулированы Римским консенсусом в 2006 г. [6]. К ФЗ относят запоры, продолжающиеся не менее 6 месяцев с активной симптоматикой в течение 3 месяцев, с частотой стула 2 раза в неделю и реже. ФЗ могут сопровождаться затрудненной дефекацией, чув-

ством неполного опорожнения и потребностью ручного вспоможения.

Представления пациентов и врачей о ХЗ часто отличаются. По данным С.И. Прилепской, 4,5 ± 1,4% из 1 189 пациентов считают, что страдают запорами, поскольку имеют жесткий стул, утрачивают желание к дефекации или имеют неприятные ощущения в животе при дефекации [1]. Поэтому при диагностике ФЗ и СРК-3 необходимо строго следовать Римским критериям III 2006 г.

Медленный транзит кишечного содержимого по толстой кишке (II вариант) может быть связан с миопатией и нейропатией различного происхождения. Критериями инертной кишки служат: а) клинические симптомы запора, резистентного к пищевым волокнам, слабительным средствам и б) инструментальное подтверждение замедленного толстокишечного пассажа.

Критериями диссинергической дефекации (III вариант) являются клинические симптомы, результаты аноректальной манометрии, измерения силы ректального толчка и дефекографии [7].

Критерии диссинергической дефекации:  
А. Соответствие симптомов запора Римским критериям (2006).  
Б. Аноректальная манометрия: снижение силы ректального толчка — неспособность вытолкнуть баллон из прямой кишки в течение 1 минуты.

В. Ректальный стаз, подтвержденный с помощью рентгеноконтрастных маркеров или дефекографии.

Диссинергическая дефекация в большинстве случаев формируется с детства в процессе поведенческих особенностей дефекации, иногда вследствие парадоксального судорожного сокращения ануса во время дефекации (анисмус). Недостаточность ректоанальной координации включает несколько механизмов, каждый из которых мешает ректальному сокращению, может способствовать парадоксальному анальному сокращению или неадекватному его расслаблению, т. е. вызывает несогласованность или диссинергию мышц, вовлекаемых в дефекацию.

Мышечный аппарат толстой кишки при диссинергической дефекации нормальный и обеспечивает поступление кала в прямую кишку. В норме дефекация осуществляется в результате расслабления мышц тазового дна и сфинктера заднего прохода. Затруднение опорожнения прямой кишки возникает при нарушении содружественной деятельности брюшных мышц, мышц тазового дна и сфинктеров заднего прохода (диссинергия), опущении мышц промежности (тазового дна) и неадекватном дефекационном толчке. Таким образом, причиной ХЗ при диссинергической дефекации служит расстройство координированной деятельности мышц, участвующих в эвакуации кала.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Следование клиническим критериям Римского консенсуса 2006 г. позволяет установить правильный диагноз ФЗ и СРК-3 (I вариант ХЗ) и назначить лечение. Отсутствие эффекта от стандартного лечения СРК служит основанием для назначения колоноскопии и других лабораторно-инструментальных исследований [6]. При отсутствии данных за вторичный ХЗ, обусловленный механическими препятствиями, следует исследовать скорость толстокишечного транзита для дифференциального диагноза с инертной толстой кишкой (II вариант ХЗ). В случае нормального транзита необходимо исключить диссинергическую дефекацию (III вариант ХЗ). С этой целью проводят аноректальную манометрию и дефекографию.

## Исследование скорости толстокишечного транзита

Для оценки скорости транзита применяют исследование с рентгеноконтрастными маркерами [8]. Недавно появились сообщения об автономной капсуле, получившей название SmartPill (SmartPill Corporation, Буффало, Нью-Йорк). Ее размеры похожи на видеокапсулу (27 × 12 мм). Эта одноразовая капсула содержит датчики для измерения температуры (диапазон 25–49 °С), pH (диапазон 0,05–9,0 pH) и давления (диапазон 0–350 мм рт. ст.). Исследование начинают после стандартного завтрака (260 ккал) вместе с 50 мл воды. В течение последующих 3–5 дней информация из капсулы поступает в компьютер для анализа. Измеряется время транзита по различным отделам желудочно-кишечного тракта. Кроме того, исследуют pH и внутриполостное давление. Беспроводная капсула одобрена в США FDA в 2006 г. Противопоказаниями к применению являются дисфагия, стриктуры, свищи или механическая непроходимость желудочно-кишечного тракта.

**■ К функциональным относят запоры, продолжающиеся не менее 6 месяцев с активной симптоматикой в течение 3 месяцев, с частотой стула 2 раза в неделю и реже. ФЗ могут сопровождаться затрудненной дефекацией, чувством неполного опорожнения и потребностью ручного вспоможения.**

Многоцентровые исследования капсулы SmartPill с капсулой Sitzmark, содержащей 24 рентгеноконтрастных маркера, показали, что коэффициент корреляции между их показателями равен 0,59 [9]. Чувствительность и специфичность при выявлении нарушений транзита составили 80%. Процент отрицательных заключений, когда оба исследования не выявили нарушений толстокишечного транзита, составил 91% [10]. Таким образом, капсула SmartPill обеспечивает надежную оценку транзита толстой кишки и хорошо согласуется с рентгенологическим исследованием, которое считается стандартным для измерения толстокишечного транзита.

### Аноректальная манометрия

Аноректальная манометрия используется для оценки эффективности дефекации. Исследование проводят с помощью катетеров и ректального баллона, имеющих несколько датчиков (12–36 в среднем на расстоянии 1 см друг от друга). Многочисленные датчики расположены вдоль всего анального канала и ректального баллона. Стандартные измерения могут быть проведены в покое, во время произвольного сокращения, во время напряжения и во время растяжения ректального баллона. Аноректальная манометрия помогает обнаруживать признаки диссинергической дефекации. Диссинергия может произойти в результате повреждения мышечного аппарата, парадоксального анального сокращения, повреждения механизма анального расслабления или вследствие комбинации этих механизмов.

Диссинергическую дефекацию выявляют с помощью ректального баллона, позволяющего измерить силу ректального толчка. При неспособности больного вытолкнуть баллон из прямой кишки можно предполагать диссинергическую дефекацию.

Манометрия давления в полости толстой кишки служит дополнением к методам оценки ее функции, особенно у больных с тяжелым ХЗ. Появление портативных регистраторов позволяет осуществлять длительное мониторирование моторики толстой кишки. Диагноз инертной толстой кишки устанавливают больным с запором медленного транзита и недостаточным ответом на пищевые и слабительные стимуляторы.

Манометрию применяют для уточнения показаний к оперативному лечению ХЗ. Наличие мегаколон (колостаз) при отсутствии болезни Гиршпрунга и дисфункции мышц тазового дна является признаком конечной стадии ХЗ и показанием для колэктомии.

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ХЗ часто не удовлетворяет как пациентов, так врачей. Это объясняется, во-первых, несоответствием назначаемых медикаментозных

средств патофизиологическому варианту ХЗ, во-вторых, нежеланием больного педантично следовать рекомендациям врача и, в-третьих, отсутствием на фармакологическом рынке высокоэффективных регуляторов моторики кишечника. Широкая распространенность ХЗ и кажущаяся простота лечения приводят к тому, что большинство людей длительное время и даже многие годы, следуя общеизвестным сведениям, лечатся самостоятельно. Некоторые увеличивают в рационе количество жидкости и растительных пищевых волокон, занимаются лечебной физкультурой. Эти изменения образа жизни можно только приветствовать, поскольку они не наносят вреда и могут быть вполне эффективными. Но чаще из-за стремления получить результат немедленно большинство больных с тяжелыми запорами систематически пользуются слабительными средствами или очистительными клизмами. Из слабительных средств они обычно предпочитают средства, стимулирующие перистальтику: антрохиноны (Сенна), дифенилметан (Бисакодил) и пикосульфат натрия (Лутталакс). Но главным недостатком перечисленных слабительных является довольно быстрое привыкание к ним, необходимость постепенного увеличения дозы, значительно превышающей допустимую, и, как следствие, дегенерация механорецепторов толстой кишки. Слабительные, увеличивающие объем стула (отруби, подорожник, метилцеллюлоза и др.) и осмотическое давление в просвете кишки (лактолоза, полиэтиленгликоль), обычно вызывают вздутие живота, что является поводом для их отмены. Систематическое пользование очистительными клизмами неминуемо ведет к формированию инертной толстой кишки вследствие утраты висцеральной чувствительности и дефекационного рефлекса. Поэтому к врачу больной с ФЗ обращается нередко с отсутствием самостоятельного стула.

### Стратегия терапии ХЗ

Обязательным условием успешного лечения ХЗ является соблюдение традиционных рекомендаций, подробно изложенных в руководствах по энтерологии [11]: 1) отказаться от привычки систе-

матически делать себе клизмы и/или бессистемного пользования слабительными; 2) регулировать стул с помощью пищевых волокон, от содержания которых в рационе в значительной мере зависит работа кишечника; 3) восстановить утраченный утренний рефлекс к дефекации. Медикаментозная терапия должна соответствовать варианту ХЗ.

В терапии I варианта ФЗ и СПК-З должны использоваться блокаторы натриевых и кальциевых каналов, получившие наименование регуляторов моторики.

Мебеверин блокирует натриевые каналы, что ограничивает приток калия и предотвращает таким образом мышечный спазм. Препарат избирательно действует на кишечник и билиарный тракт. Назначают его по 0,2 г (1 капсула) 2 раза в день за 15–20 минут до еды.

Дицетел представляет собой спазмолитик миотропного действия. Препарат избирательно блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. Препарат не обладает антихолинергическим,

вазодилаторным и антиаритмическим действием. Его назначают по 0,05 г 3 раза в день до еды.

Метеоспазмил содержит миотропный спазмолитик цитрат альверина и пеногаситель симетикон. Альверин обладает модулирующим действием на моторику, а симетикон снижает газообразование в кишечнике. Препарат назначают по 1 капсуле 3 раза в день перед едой.

Тримебутин. Эффект тримебутина обусловлен влиянием на опиоидные рецепторы энтериневой системы кишечника. Он снижает висцеральную гиперчувствительность слизистой оболочки, восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры при дискинезии. Препарат назначают по 0,2 г x 3 раза в сутки перед едой, продолжительность лечения до 3 месяцев.

В терапии II варианта ХЗ — инертной толстой кишки — приоритет принадлежит препаратам, стимулирующим пропульсивную моторику толстой кишки. Современные энтерокинетики показаны в *таблице*.

Прукалоприд — суперселективный агонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов серотонина. Безопасность и

Таблица. Современные энтерокинетики

Тип	Название	Показания	Доза	Побочные эффекты	Механизм действия
Селективный агонист рецепторов 5НТ <sub>4</sub>	Прукалоприд	Инертная толстая кишка	2 мг/день	Боли в животе. Тошнота	↑ моторику толстой кишки
Селективный агонист рецепторов 5НТ <sub>4</sub>	Велусетраг	Инертная толстая кишка	15–30 мг/день	Диарея. Головная боль	↑ моторику толстой кишки
Активатор каналов хлора. Метаболит простагландина Е1	Лубипростон	Инертная толстая кишка	48 мг/день	Тошнота. Диарея. Головная боль	↓ всасывание воды. ↑ моторику толстой кишки
Активатор гуанилат-циклазы С	Линаклотид	Инертная толстая кишка	75–600 мг/день	Диарея	↑ моторику толстой кишки. ↑ висцеральную чувствительность. ↓ всасывание воды
Антагонист опиоидных μ-рецепторов	Метил-налтрексон. Альвимопан	Индукцированный опиатами запор. Послеоперационный илеус	8–12 мг/день внутрь подкожно	Боли в животе. Метеоризм. Тошнота. Рвота	↑ моторику толстой кишки. ↑ секрецию воды в просвет кишки
Хенодеоксихолаты	Хенофальк	Инертная толстая кишка	750–1 000 мг/день	Холагенная диарея	↑ моторику толстой кишки. ↑ секрецию воды в просвет кишки
Пребиотики	Лактулоза	Хронический запор	30 мл/день	Метеоризм. Боль в животе. Диарея	↑ моторику толстой кишки. ↑ секрецию воды в просвет кишки
Пробиотики	Линекс. Бифиформ	Хронический запор	6 капс/день	Не описаны	↑ моторику толстой кишки

эффективность прукалоприда была оценена в трех крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [12–14]. В отличие от своего предшественника тегасерода он не имеет нежелательных влияний на проводящую систему сердца.

Велусетраг (TD-5108) является высокоселективным агонистом 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов. В разовых дозах 15, 30 и 50 мг он увеличивает скорость транзита по толстой кишке и устраняет запоры у взрослых с ХЗ [15]. Наиболее распространенными побочными эффектами являются диарея и головная боль.

**■ Обязательным условием успешного лечения ХЗ является соблюдение традиционных рекомендаций, подробно изложенных в руководствах по энтерологии. Медикаментозная терапия должна соответствовать варианту ХЗ.**

Линаклотид — стимулятор синтеза циклического гуанозинмонофосфата и гуанозинтрифосфата, которые увеличивают поток бикарбонатов и хлора и воды в просвет кишечника и увеличивают скорость транзита. Кроме того, линаклотид обладает способностью снижать висцеральную чувствительность, что делает его перспективным в лечении СРК [16]. Линаклотид в дозе 150–300 мг/сут увеличивает число дефекаций в неделю и уменьшает вздутие и дискомфорт в животе. Неблагоприятные эффекты: дозозависимая диарея (у 2,4% больных), уменьшающаяся после снижения дозы [17].

Лубипростон избирательно активизирует 2-й тип каналов хлора в апикальной мембране кишечных эпителиальных клеток. Каналы хлора позволяют осуществлять транспорт ионов хлора через межклеточные каналы и играют ведущую роль в транспорте воды. Лубипростон стимулирует секрецию хлора, вызывает секреторную диарею вследствие увеличения пассивной секреции натрия и воды и оказывает также прямой стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру кишечника. Этот эффект обеспечивается микросомальной карбонильной трансферазой, которая обра-

зует в тощей кишке активный метаболит простагландина E<sub>1</sub>. Лубипростон в дозе 24 мг × 2 раза в день оказался эффективным в лечении хронических идиопатических запоров. Неблагоприятные эффекты наблюдаются довольно часто: тошнота (31%), диарея (12%) и головная боль (11%). Вздутие живота, боль и метеоризм наблюдались у 5% больных [18].

Метилналтрексон — антагонист μ-рецепторов опиатов. Известно, что активация брюшных μ-рецепторов ингибирует перистальтику, вызывает запор и послеоперационную кишечную непроходимость. Поэтому метилналтрексон является новым классом агентов, предназначенных для лечения побочных явлений, вызываемых опиатами [19]. Препарат назначают по 8–12 мг/день внутрь или подкожно.

Альвимопан — антагонист μ-опиатных рецепторов, который не проникает через гематоэнцефалический барьер, но подобно метилналтрексону ингибирует подавление ороцекального транзита. Энтерокинети́ческий эффект альвимопана более мощный, чем у метилналтрексона. Альвимопан применяют для устранения послеоперационной кишечной непроходимости [20].

Хенодеоксихолаты. Высокие дозы хенодеоксихолевой кислоты (750–1 000 мг/сут) вызывают диарею у пациентов, получающих этот препарат с целью растворения желчных камней. Этот побочный эффект используют для лечения пациентов с ХЗ [21]. Самым частым побочным эффектом являются боли в нижних отделах живота.

A3309 — ингибитор всасывания желчных кислот в подвздошной кишке и, следовательно, увеличивающий поступление желчи в толстую кишку. A3309 в дозе 15 и 20 мг увеличивает частоту стула и улучшает его консистенцию у пациентов с ХЗ [22].

Пробиотики и пребиотики. Имеются данные, что *Bifidobacterium animalis* ускоряют толстокишечный транзит у здоровых людей и у больных с СРК-3, а *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium lactis DN-173 010* помогают при хронических запорах. Предполагается прямой эффект пробиотических микробных метаболитов на моторику толстой кишки [23, 24].

### Терапия III варианта ХЗ

В основе терапии диссинергической дефекации лежит тренировка мышц тазового дна.

БФБТ — обучение пациента расслаблять мышцы тазового дна в период натуживания и координировать это расслабление с брюшными мышцами, для того чтобы опорожнить прямую кишку, основанное на принципе биологической обратной связи.

БФБТ выполняют с помощью сенсорного датчика с манометром, помещаемого в задний проход и прямую кишку. Наполнение прямой кишки моделируют наполнением воздухом баллона. Биофидбек-тренинг осуществляют путем мониторинга активности мышц тазового дна и сфинктера заднего прохода при дефекации. Тренировки должны сформировать адекватное расслабление анального сфинктера при растяжении прямой кишки баллоном по принципу обратной связи. Под влиянием БФБТ частота стула возрастает в среднем с 2,2 до 4 в неделю [25].

Лечение больного с диссинергической дефекацией должно быть комплексным. Помимо БФБТ, оно включает описанные выше требования к диетическому режиму, применение слабительных средств и попытки выработать условный рефлекс к утренней дефекации.

Ботулотоксин. При отсутствии эффекта БФБТ иногда применяют инъекцию ботулотоксина в пуборектальную мышцу [26].

В случае формирования каловых камней в прямой кишке требуется удаление их пальцем. Манипуляции часто болезненные, поэтому может понадобиться анестезия. Для предотвращения образования твердых каловых масс рекомендуется поль-

зоваться свечами с глицерином или бисакодиллом в сочетании с клизмами. Дополнительные меры включают солевые растворы, осмотические слабительные или раствор полиэтиленгликоля (Фортранс).

### Хирургическое лечение

Больным ХЗ 2-го типа, невосприимчивым к терапевтическому лечению, можно предложить лапароскопическую колэктомия с илеоректальным анастомозом, если нет диссинергии и других нейромышечных дисфункций кишки. В большинстве случаев при тщательном отборе больных результаты весьма благоприятны, но операцию нужно рассматривать как последний вариант лечения ХЗ. Это важно подчеркивать, потому что колэктомия с илеоректальным анастомозом неэффективна у больных с диссинергической дефекацией. Точно так же операция не может устранить боли в животе у больных с психосоциальными проблемами. В результате колэктомии хороший результат отмечают лишь у половины больных [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия терапии ХЗ должна соответствовать его патогенетическому варианту. В лечении больных с ФЗ и СРК-3, соответствующих критериям Римского консенсуса 2006 г., нужно назначать регуляторы моторики, устраняющие дискинезию кишечника. В лечении пациентов с запором замедленного толстокишечного транзита приоритет должен принадлежать энтерокинетику. При диссинергической дефекации следует обязательно использовать возможности БФБТ.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Парфенов А.И. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2011; 3: 68–73.
2. Shah N.D., Chitkara D.K., Locke G.R. et al. Ambulatory care for constipation in the United States, 1993–2004. Am J Gastroenterol 2008;103: 1746–1753.
3. Choung R.S., Branda M.E., Chitkara D. et al. Longitudinal direct medical costs associated with constipation in women. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 251–260.
4. Wald A., Scarpignato C., Kamm M.A. et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 227–236.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.