



ТРИ ВАРИАНТА ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Парфенов А. И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Парфенов Асфольд Иванович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3014

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Запор — частый клинический синдром, который встречается приблизительно у 15–25% населения. Исследования, выполненные в последнем десятилетии, способствовали лучшему пониманию основных механизмов хронического запора (ХЗ), в частности его связи с толстокишечным транзитом и аноректальной функцией.

При обследовании больного должны быть учтены многие возможные причины, оказывающие влияние на появление запора (метаболические, дефицит волокон, лекарства), и исключена аноректальная патология. Функциональный хронический запор состоит из трех подтипов: запор замедленного транзита, диссинергическая дефекация и СРК с преобладанием запора. Римские критерии являются полезным руководящим принципом для диагностики функционального запора.

Лечение должно основываться на доказательно основанном диагнозе вариантов ХЗ. В лечении инертной толстой кишки должны применяться энтерокинетики типа прукралоприда и лубипростона. В лечении диссинергической дефекации следует обязательно использовать возможности биофидбек-терапии.

Ключевые слова: хронический запор, диссинергическая дефекация, инертная толстая кишка, римские критерии.

SUMMARY

Constipation — is a frequent clinical syndrome, which occurs in approximately 15–25% of population. Investigations carried out during the last decade have contributed to a better understanding of the basic mechanisms of chronic constipation (CC), in particular its relationship to colonic transit and anorectal function. All possible causes affecting the occurrence of constipation (methabolic, deficiency of fiber, medicines) should be taken into consideration at the patient's examination and anorectal pathology should be excluded. Functional chronic constipation consists of three subtypes: slow transit constipation, dyssynergetic defecation and IBS with predominance of constipation. Rome criteria are useful guidelines for diagnosis of functional constipation. Treatment should be based on evidence-based diagnosis of CC variants. Treatment of an inert colon should be based on enterokinetic type prucalopride and lubiprostone. The possibilities of biophydbectomy should obligatory be used in dyssynergetic defecation treatment.

Keywords: chronic constipation, dyssynergetic defecation, Rome criteria.

Запор — синдром, включающий задержку опорожнения кишечника реже 3 раз в неделю, затрудненную дефекацию, ощущение неполного опорожнения, твердый скудный стул. Объективным критерием запора считается масса фекалий менее 35 г/сут. Хронический запор сопутствует 15–25% населения высокоразвитых стран, распространенность его выше у женщин и пожилых людей [1–3].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Хронический запор (ХЗ) может быть первичным и вторичным. К первичным относятся функциональные запоры, причину которых не удается связать с морфологическими изменениями толстой кишки. Вторичные запоры развиваются при заболеваниях, вызывающих структурные и функциональные нарушения толстой кишки, лекарственных и нутритивных влияниях на ее моторно-эвакуаторную функцию.

С точки зрения особенностей патогенеза различают три варианта ХЗ.

ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

1. Запор вследствие дискинезии кишечника (функциональный запор и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3), соответствующие Римским критериям III 2006 года).
2. Запор вследствие медленного продвижения кишечного содержимого по толстой кишке (инертная толстая кишка).
3. Запор вследствие нарушения координации мышечного аппарата, обеспечивающего дефекацию (диссинергическая дефекация).

Патогенез и клинические критерии функционального запора и СРК-3 сформулированы Римским консенсусом [4; 5]:

КРИТЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

1. Продолжительность запора должна быть не менее 6 месяцев, соответствие критериям — не менее последних 3 месяцев.
2. Должно быть два или больше из следующих симптомов:
 - 2.1. Затрудненная дефекация по крайней мере в 25% дефекаций.
 - 2.2. Шероховатые или твердые каловые массы по крайней мере в 25% дефекаций.
 - 2.3. Ощущение неполного опорожнения кишечника по крайней мере после 25% дефекаций.
 - 2.4. Ощущение затрудненной аноректальной проходимости в течение по крайней мере 25% дефекаций.
 - 2.5. Необходимость ручного пособия, чтобы облегчить по крайней мере 25% дефекаций.
 - 2.6. Меньше чем три дефекации в неделю.
3. Самостоятельный стул без слабительных бывает редко.

Задержка продвижения кишечного содержимого может быть вторичной вследствие расстройства дефекации, связанной с диссинергией мышц тазового дна и аноректальной области. Критерии диссинергической дефекации сформулированы на основе клинических признаков Римских критериев и инструментальных методов — аноректальной манометрии, измерения силы ректального толчка и скорости толстокишечного транзита [6].

КРИТЕРИИ ДИССИНЕРГИЧЕСКОЙ ДЕФЕКАЦИИ

А. Больные должны соответствовать Римским клиническим критериям для функционального запора.

Б. Диссинергическая дефекация должна быть подтверждена парадоксальной аноректальной манометрией, снижением силы ректального толчка — неспособностью вытолкнуть баллон из прямой кишки в течение 1 минуты или снижением скорости толстокишечного транзита, измеренной с помощью рентгеноконтрастных маркеров.

4. Неспособность вытолкнуть барий из прямой кишки при дефекации: более 50% бария остается по данным дефекографии.

Менее известны этиология и патогенез ХЗ, причиной которого является медленный транзит кишечного содержимого по толстой кишке. Тяжелые клинические формы могут быть связаны с первичной миопатией и нейропатией различного происхождения. Если причины медленного транзита остаются невыясненными, то речь идет об идиопатической инертной толстой кишке [7].

Критериями II варианта служат клинические симптомы запора, резистентного к пищевым волокнам и слабительным средствам, и объективное инструментальное подтверждение замедленного пассажа.

КРИТЕРИИ ЗАПОРА МЕДЛЕННОГО ТРАНЗИТА ИЛИ ИНЕРТНОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

1. Отсутствие самостоятельного стула.
2. Недостаточный ответ на пищевые и слабительные, стимулирующие пассаж (антрахиноны, бисакодил).
3. Замедленное продвижение по толстой кишке*.
4. Отсутствие дисфункции мышц тазового дна**.

Начало подобному разделению ХЗ положили D. M. Preston и J. E. Lennard-Jones. В 1986 году они описали у молодой женщины с тяжелым запором, резистентным к пищевым волокнам и слабительным средствам, клинический синдром, характеризующийся медленным транзитом по неизменной толстой кишке, причиной которого была затрудненная дефекация [8]. В дальнейшем при изучении свыше

* конечная стадия — колостаз;

** возможно сочетание инертной толстой кишки с диссинергической дефекацией.



1000 пациентов с ХЗ нормальный транзит по толстой кишке установлен у 59%. Диссинергическая дефекация обнаружена у 25%, медленный транзит по толстой кишке — у 13% и сочетание медленного транзита с диссинергической дефекацией — у 3% больных [9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология функционального запора. Нормальная толстая кишка обеспечивает перемещение кишечного содержимого, оптимальную жизнедеятельность симбионтной микрофлоры, микробное пищеварение, всасывание образующихся нутриентов и воды, формирование кала. В регуляции моторно-эвакуаторной функции участвуют серотонин, ацетилхолин, кальцитонин и другие медиаторы.

Причиной медленного транзита при ХЗ могут быть не только структурные, механические и метаболические, но и кортико-висцеральные влияния на толстую кишку и ее аноректальную область. Неврологическая дисфункция и отклонения в кортико-висцеральных и висцеро-кортикальных связях между мозгом и кишкой оказывают глубокое взаимное влияние. Примером могут служить исследования, выполненные на здоровых людях, способных задерживать дефекацию на несколько дней [10], изменения моторной функции толстой кишки под влиянием сна, бодрствования, пищи и эмоциональных стрессов [11].

Патофизиология инертной толстой кишки. При суточном мониторинговании моторики у больных с инертной толстой кишкой наблюдалось снижение базовых и постпрандиальных гастроцекальных ответов [12]. Причиной медленного транзита при ХЗ могут быть системная псевдообструкция [13] и селективная нейропатия толстой кишки [14]. На это указывает уменьшение количества интерстициальных клеток Cajal в стенке в толстой кишке у больных, перенесших колэктомию [15]. Причиной формирования инертной толстой кишки могут служить уменьшение вазоактивного интестинального пептида [16] и изменение уровня серотонина в мышечной стенке [17].

Патофизиология диссинергической дефекации. Описаны три типа диссинергии [18].

ТИПЫ ДИССИНЕРГИЧЕСКОЙ ДЕФЕКАЦИИ

1. Больной может произвести адекватно сильное выталкивание (повышение внутрибрюшного и внутриректального давления), одновременно парадоксально увеличивается давление в анальном сфинктере.

2. Больной неспособен произвести адекватный ректальный толчок (не повышается внутриректальное давление), но может произвести парадоксальное сокращение анального сфинктера.

3. Больной может произвести адекватный по силе ректальный толчок (увеличение внутриректального

давления), но у него отсутствует или не полностью происходит (< 20%) расслабление сфинктера (не уменьшается давление в анальном сфинктере).

В дополнение к описанным моторные отклонения могут сочетаться с нарушением сенсорной чувствительности. Порог исходной сенсорной чувствительности и порог желания дефекации может быть выше приблизительно на 60% у больных с диссинергической дефекацией.

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 [6].

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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Больных ХЗ помимо редкого стула часто беспокоят чувство неполного опорожнения прямой кишки, затрудненная дефекация, чрезмерно твердый кал в виде шариков, иногда необходимость пальцевого вспоможения, сужение заднепроходного отверстия, а также боли или дискомфорт в животе, метеоризм. Важно выяснить, были ли запоры в детстве, возможную связь с оперативными вмешательствами, родами, изменениями в пищевом рационе. Длительный анамнез, отсутствие эффекта от использования пищевых добавок в адекватных количествах, слабительных средств и необходимость систематического очищения кишечника с помощью клизм дают основание предполагать функциональный ХЗ. Короткий анамнез с быстро меняющейся клинической картиной должен нацелить врача на поиск органической патологии, включая колоректальный рак. Подробной характеристике

ХЗ помогает уточнение времени, затрачиваемого на опорожнение прямой кишки (в норме не более 1 мин), и использование Бристольской шкалы оценки каловых масс. Следует выяснить количество пищевых волокон и жидкости, потребляемых больных, а также режим питания. Утрата физиологического утреннего рефлекса из-за привычки не завтракать и не посещать туалет по утрам вследствие недостатка времени — одна из основных причин функционального ХЗ.

При осмотре больного следует помнить о системных болезнях, вызывающих ХЗ. Поэтому помимо обычного физикального осмотра необходимо оценить неврологический и эндокринный статус, а также лекарственные средства, применяемые для лечения сопутствующих заболеваний.

Аноректальный осмотр позволяет получить следующую ценную информацию. Наличие экскориации кожи вокруг заднего прохода позволяет предполагать геморрой и анальную трещину. Снижение перианальной чувствительности и отсутствие анально-кожного рефлекса позволит установить нейрпатию. При исследовании прямой кишки пальцем нужно попросить больного натужиться. Отсутствие расслабления наружного анального сфинктера — один из симптомов диссинергической дефекации.

Клинические особенности инертной толстой кишки. Основным клиническим проявлением этого варианта ХЗ является постепенно прогрессирующий колостаз с полным отсутствием ответа на пищевые и фармакологические стимуляторы. Основным патогенетическим механизмом инертной толстой кишки является прогрессирующее снижение скорости транзита кишечного содержимого. Особенно тяжелые формы инертной толстой кишки наблюдаются при кишечной псевдообструкции, системной и автономной невропатии при сахарном диабете, порфирии и болезни Паркинсона. Если причину установить не удастся, то речь идет об идиопатической инертной толстой кишке.

Клинические особенности диссинергической дефекации. Для этого варианта ХЗ характерно значительное увеличение времени, затрачиваемого на опорожнение прямой кишки. Больной вынужден длительно и безуспешно тужиться, иногда пользоваться ручным пособием для освобождения прямой кишки от кала. У некоторых больных либо появляется чувство неполного опорожнения, либо отсутствуют позывы к дефекации. Возможно образование каловых камней в прямой кишке. Этот вариант ХЗ может развиваться самостоятельно или в сочетании с инертной толстой кишкой, при системной атрофии, болезни Паркинсона и других болезнях нервной и мышечной систем.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В табл. 1 показаны причины ХЗ. Для того чтобы предусмотреть каждую из них, следует выполнить клинический анализ крови, исследовать уровень

кальция, глюкозы, гормонов щитовидной железы, по показаниям — электрофорез белков сыворотки, гормон паращитовидной железы, кортизол и уровень порфирина в моче.

Обзорная рентгенограмма живота может подтвердить наличие чрезмерно большого количества каловых масс в толстой кишке. Исследование толстой кишки с бариевой взвесью дает возможность выявить избыточно длинную сигмовидную кишку, мегаколон, или мегаректум, дивертикулы, опухоли и болезнь Гиршпрунга. При колоноскопии можно обнаружить меланоз — доказательство длительного использования слабительных антрохинонового ряда, воспалительные заболевания и опухоли.

Дефекография. Дефекографию выполняют, заполняя прямую кишку бариевой взвесью (150 мл), и предлагают больному натужиться. В процессе исследования можно получить информацию об анатомических и функциональных изменениях аноректальной области. В случае диссинергической дефекации можно обнаружить слабое сокращение мышцы, поднимающей задний проход, длительную задержку контрастного вещества в прямой кишке, отсутствие перистальтики и способности к опорожнению прямой кишки.

Исследование толстокишечного транзита. Для уточнения времени пассажа по толстой кишке применяют рентгеноконтрастные шарики. На следующий день после их приема внутрь на обзорных рентгенограммах подсчитывают количество шариков, находящихся в разных отделах кишки. В норме через 24 ч в толстой кишке остается 10–15% капсул. При запоре через 48 ч наблюдается более или менее равномерное распределение всех шариков по толстой кишке. При медленном пассаже (колостазе) до 70–80% капсул скапливаются в одном из отделов толстой кишки — в правых или левых [19].

Применяют также растворимую капсулу, содержащую 24 рентгеноконтрастных маркера. Спустя 120 ч (6 дней) после глотания капсулы на обзорной рентгенограмме подсчитывают количество оставшихся маркеров. При нормальном транзите в толстой кишке остается не более 5 маркеров. Шесть маркеров, равномерно рассеянных по толстой кишке, — признак медленного транзита. Скопление шести и более маркеров в ректосигмоидном отделе указывает на диссинергическую дефекацию или функциональную обструкцию (спазм) [20]. У двух третей больных с диссинергической дефекацией выявляют сочетание с медленным транзитом и обструктивными препятствиями [21].

В настоящее время применяют более современные капсулы SmartPill (корпорация «Буффало», Нью-Йорк) для оценки времени транзита всего ЖКТ с одновременным определением внутриполостного давления и pH [22]

Аноректальная манометрия. С помощью измерения давления в аноректальной области можно объективно оценить моторную функцию прямой кишки и анального сфинктера, висцеральную

Таблица 1.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ	
Медикаментозные	Миопатические
Аналгетики (опиаты, трамадол, НПВП)	Амилоидоз
Антихолинергические средства	Склеродермия
Блокаторы кальциевых каналов	Эндокринные и метаболические
Анти-паркинсонические средства (допаминергические агенты)	Сахарный диабет 1 типа
Трициклические антидепрессанты	Гипотиреозидизм
Антациды, содержащие соли кальция и алюминия	Хронические болезни почек
Антигистаминные средства	Электролитные
Антипсихотические средства фенотиазинового ряда	Гиперкальцемия
Мочегонные (фуросемид, гидрохлортиазид)	Гипокалемия
Противосудорожные средства	Гипомагниемия
Препараты, содержащие соли железа	Механические
Неврогенные	Сдавление кишки снаружи
Болезнь Паркинсона	Стеноз кишки опухолью, воспалительный и т.д.
Рассеянный склероз	Другие
Автономная нейропатия	Уменьшение потребления пищи, волокон, жидкости
Повреждения спинного мозга	Депрессия

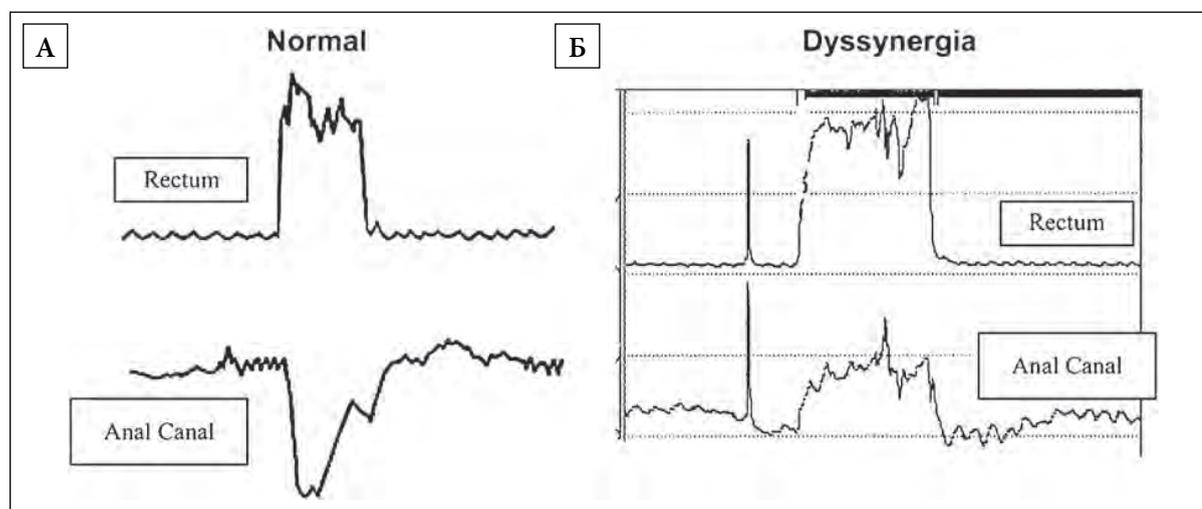


Рис. 1. Интраректальное давление в норме и при диссинергической дефекации по данным аноректальной манометрии [6].
 А. В норме при дефекации интраректальное давление повышается, одновременно наступает расслабление сфинктера заднего прохода и снижение в нем давления.
 Б. При диссинергии расслабления сфинктера заднего прохода не происходит, наоборот, давление в нем повышается.

чувствительность и ректальную синергию [22] и исключить болезнь Гиршпрунга. При наполнении ректального баллона воздухом происходит одновременное расслабление внутреннего анального сфинктера, которое обеспечивается нервномышечным сплетением. Этот ответ отсутствует у больных с болезнью Гиршпрунга.

Аноректальная манометрия помогает обнаруживать отклонения в механизме дефекации.

При попытке очистить прямую кишку давление в ней повышается. Это повышение синхронизировано с падением давления в анальном сфинктере в значительной степени из-за расслабления наружного анального сфинктера. Этот маневр находится под добровольным контролем. Неспособность выполнить это скоординированное движение характерно для диссинергической дефекации (рис. 1) [6]. Диссинергия может произойти в результате

повреждения мышечного аппарата, парадоксально-го анального сокращения, повреждения механизма анального расслабления или вследствие комбинации этих механизмов.

Наблюдая манометрическую регистрацию в течение дефекации, можно использовать ее для того, чтобы измерить внутриректальное давление, анальное остаточное давление и процент анального расслабления. На основании полученных данных можно рассчитать индекс дефекации и дать количественную характеристику ректоанальной координации [22].

Исследование силы ректального толчка. С помощью этой методики оценивают время, затрачиваемое на изгнание силиконового цилиндра [23] или баллона, наполненного водой и помещаемого в прямую кишку. При неспособности больного вытолкнуть баллон в течение 3 минут можно предполагать диссинергическую дефекацию.

Толстокишечная манометрия. 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 [11]. 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 [12]. Наличие мегаколон (колостаз) при отсутствии болезни Гиршпрунга и дисфункции мышц тазового дна является признаком конечной стадии ХЗ и является показанием для колэктомии. Больным с нормальной толстокишечной моторной деятельностью показано терапевтическое лечение [12].

Ниже приведены диагностические признаки диссинергической дефекации ХЗ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИССИНЕРГИЧЕСКОЙ ДЕФЕКАЦИИ [24]

Анамнез

- Длительное время дефекации
- Необычные позиции, облегчающие дефекацию
- Давление на промежность из прямой кишки или через влагалище при дефекации, эвакуация кала пальцем.
- Бесполезность очистительной клизмы.
- Бесполезность субтотальной колэктомии.

Обследование прямой кишки (пациент в левой боковой позиции)

Таблица 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ				
Тип	Название	Доза	Побочные эффекты	Механизм действия
Волокна	Отруби	1 – 8 ст ложек/сут	Вздутие ↓ всас. Fe, Ca	↑ объем кала ↓ время транзита ↑ моторика кишечника
	Мукофальк	1 – 6 пакетиков/сут	Вздутие, флатуленция	
	Метилцеллюлоза (МКЦ)	3 – 5 таб/3 р. в день	Вздутие	
Размягчители стула	Докузат натрия	300 мг/сут	Боли в животе	↑ объем кала
	Вазелиновое масло	15–60 мл/сут		
Гиперосмолярные агенты	Лактулоза	15-30 мл/день	Боли в животе вздутие	↓ время транзита ↑ осмолярность химуса
	Полиэтиленгликоль (форлакс)	10 – 20 г/день	Потенцирует недержание	
Стимуляторы перистальтики	Бисакодил (дифенилметан)	5 – 15 мг/3 р. в нед.	Инконтиненция Гипокалиемия Боли в животе	Стимуляция нервных сплетений
	Антрахиноны (сенна)	От 2 до 4 таб/сут	Дегенерация нервных сплетений Меланоз	
	Пикосульфат натрия (гутталакс)	До 30 кап./сут	Боли в животе	
	Касторовое масло	15–60 мл/сут		
Возбуждающие позыв к дефекации	Глицерин	Ректальные свечи 1 свеча утром	Раздражает прямую кишку	Стимуляция эвакуации из прямой кишки

Осмотр

- При натуживании анус выпячивается в пределах от 1,0 до 3,5 см (до седалищных бугров), промежность также смещается назад, слизистая прямой кишки частично пролабирует через анальный канал.

Исследование пальцем

- Высокий тонус сфинктера заднего прохода.
- При натуживании тонус сфинктера заднего прохода повышается, промежность и исследуемый палец смещаются на 1–3,5 см., пролапс слизистой оболочки прямой кишки.
- Болезненность пуборектальной мышцы при пальпации через прямую кишку.
- Дефект передней стенки прямой кишки, наподобие ректоцеле.

Аноректальная манометрия и изгнание баллона

- Среднее давление сфинктера заднего прохода в покое > 80 мм рт. ст. (или > 60 см вод. столба).
- Среднее давление сфинктера заднего прохода во время натуживания > 180 мм рт. столба (или > 240 см. вод. столба).
- Невозможность изгнать баллон из прямой кишки при натуживании.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение запора представляет собой непростую задачу. Ее усложняет привыкание к систематическому употреблению слабительных, часто наблюдающееся у этих больных. Особенно часто с этой проблемой практический врач сталкивается при лечении пожилых людей. Необходимо убедить больного отказаться от привычки систематически делать себе клизмы и попытаться научить регулировать стул с помощью пищевых волокон, от содержания которых в рационе в значительной мере зависит работа кишечника.

В табл. 2 перечислены слабительные средства, применяющиеся при лечении ХЗ.

Пищевые волокна. Основой программы лечения больных с ХЗ должно быть обогащение рациона стимуляторами моторики по возможности пищевого происхождения. К ним относятся пищевые волокна. Для обеспечения нормальной работы кишечника ежедневно необходимо 20–35 г волокон, что соответствует приблизительно 1 кг фруктов и овощей.

Количество пищевых волокон в пищевом рационе многих людей значительно снижено, т. к. в погоне за вкусовыми качествами балластные вещества удаляют из продуктов в процессе технологической обработки. Дополнительное употребление продуктов, содержащих пищевые волокна, широко используют в современной терапии запора. Пищевые волокна содержатся в растениях, в частности в отрубях, и состоят из трудноперевариваемых углеводов, целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнина. Они необходимы кишечным бактериям. В результате микробного

метаболизма образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), задерживающие в просвете кишки воду и участвующие в пролиферации и дифференциации эпителиоцитов [25].

Пациенты обычно неохотно соглашаются на использование пищевых волокон из-за метеоризма, дискомфорта и повышенного образования газов. Убеждению помогает совет постепенно увеличивать количество продуктов, богатых пищевыми волокнами, дополнять диету отрубями или иными коммерчески пакированными пищевыми добавками, содержащими волокна.

Пшеничные отруби. Содержащиеся в отрубях пищевые волокна впитывают в себя воду и, поскольку они не подвергаются ферментативному перевариванию в тонкой кишке, увеличивают объем кала, делают его менее твердым. Отруби следует залить кипятком и через 30–60 мин добавлять в суп, компот или кефир. Количество отрубей подбирают индивидуально в зависимости от степени нарушения функции кишечника. Поэтому суточная доза может варьировать от 1–2 до 6–8 ст. ложек.

Наряду с отрубями применяют приятные на вкус смеси, содержащие пищевые волокна хлебных злаков. К ним относится, например, мукофальк.

Мукофальк — препарат, содержащий семена подорожника. Благодаря высокой гидрофильности мукофальк увеличивает объем кишечного содержимого, улучшает моторно-эвакуаторную функцию кишечника и устраняет запор. Препарат назначают на ночь по 1–2 пакетика, предварительно заварив горячей водой.

Для улучшения консистенции стула надо рекомендовать увеличить потребление жидкости, а при отсутствии эффекта — размягчители стула докузат натрия или вазелиновое масло.

Докузат натрия является анионным сурфактантом и способствует проникновению воды в каловые массы. Его назначают по 100–150 мг 3 раза в день внутрь или ректально 50–100 мг 1 раз в день.

Вазелиновое масло обладает лакирующим средством и улучшает продвижение кала по толстой кишке. Его назначают по 1 ст. ложке от 1 до 3 раз в день.

Стимулирующие слабительные. К этой группе относятся бисакодил (дифенилметан), пикосульфат натрия (гутталакс) и антрахиноны (сенна). Стимулирование моторики толстой кишки обеспечивается через тактильные рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и нервно-мышечные сплетения.

Стимулирующие слабительные образуют в кишке активный метаболит p-hydroxyphenyl-pyridyl-2-methane, который вызывает желаемый слабительный эффект. Эти препараты часто используются при запорах, но длительное применение их вызывает привыкание. Сенна может вызывать меланоз



Схема. Варианты хронического запора и принципы их лечения

кишки: коричнево-черную пигментацию слизистой оболочки. Пигментация происходит в результате накопления апоптозных эпителиальных клеток, фагоцитированных макрофагами слизистой оболочки толстой кишки. Меланоз постепенно исчезает после прекращения употребления слабительного.

Бисакодил назначают по 5–15 мг на ночь. Пикосульфат натрия рекомендуется назначать от 10 до 30 капель на ночь. Препараты сенны принимают на ночь, доза зависит от лекарственной формы.

Осмотические слабительные. Препараты этой группы содержат невсасывающиеся ионы или молекулы, которые создают осмотический градиент в полости кишки и таким образом задерживают воду в кишечнике, поддерживая в полости кишечника изотоническое с плазмой давление. У пациентов с почечной недостаточностью или сердечной дисфункцией осмотические слабительные могут вызывать электролитные нарушения от всасывания натрия, магния или фосфора. Задержка воды в кишечнике способствует размягчению каловых масс, его продвижению и улучшению пропульсии. К осмотическим слабительным относятся лактулоза и полиэтиленгликоль.

Лактулоза является синтетическим дисахаридом, состоящим из галактозы и фруктозы. В кишечнике человека отсутствует дисахаридаза, способная расщеплять лактулозу. Поэтому она не всасывается в тонкой кишке и поступает в ободочную кишку, где ассимилируется микрофлорой. Образующиеся в процессе микробного метаболизма короткоцепочечные карбоновые кислоты алифатического ряда способствуют стимуляции моторики кишечника.

Лактулоза является также осмотическим слабительным средством. Эффект ее основан на повышении осмотического давления в кишечнике и снижении внутрикишечного pH, что способствует задержке жидкости, разжижению химуса, увеличению его объема и активации перистальтики. Послабляющее действие лактулозы наступает обычно через 6–8 ч. В отличие от большинства слабительных лактулоза не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку толстой кишки

и не вызывает привыкания. Поэтому может применяться длительное время. Лактулозу назначают на ночь. Дозу подбирают индивидуально в пределах 15–30 г (1–2 дес. ложки).

Полиэтиленгликоль (форлакс) — многоатомный спирт, не расщепляющийся и не всасывающийся в кишечнике. Препарат назначают на ночь по 10–20 г, предварительно растворив в воде.

Средства, возбуждающие позыв к дефекации. С целью инициации позыва к дефекации применяют ректальные свечи, содержащие глицерин. Свечу с глицерином назначают утром с целью стимуляции опорожнения прямой кишки.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

С помощью традиционных терапевтических средств, перечисленных в табл. 2, удастся добиться успеха далеко не у всех больных с первичным ХЗ. При утрате условного рефлекса к утренней дефекации, особенно отсутствии позывов к дефекации и самостоятельного стула, лечение или неэффективно, или же требуется систематическое применение слабительных средств в постепенно нарастающих дозах. Поэтому стратегия терапии должна зависеть от патогенетического варианта ХЗ. Принципы такой терапии показаны на схеме.

В терапии I варианта — функционального запора и СРК с преобладанием запора, соответствующих Римским критериям III 2006 года, должны использоваться спазмолитики и регуляторы моторики.

Спазмолитики. К традиционным антихолинергическим и спазмолитическим препаратам относятся атропин, но-шпа, папаверина гидрохлорид, платифиллина гидротартрат и метацин (0,002 г 2 раза в день), а также гиасцина бутилбромид (бускопан), назначаемый по 0,01 г 3 раза в день, блокатор m_1 -холинорецепторов пирензепин (0,05 г 2–3 раза в день), m -холиноблокатор дицикловерин (триган) — вводят в /м по 0,02 г.

Регуляторы моторики. В настоящее время чаще применяют 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 мин 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.

К регуляторам моторики относится также тримебутин. Эффект тримебутина обусловлен

влиянием на опиоидные рецепторы энтеринной системы ЖКТ. Он снижает висцеральную гиперчувствительность слизистой оболочки кишечника, восстанавливает нормальную физиологическую активность его мускулатуры при повышенной и сниженной скорости транзита. Поэтому тримебутин показан при всех подтипах СРК. Препарат назначают по 0,2 г 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 табл. 3.

ЭНТЕРОКИНЕТИКИ

Серотонинергические энтерокинетики. Серотонин (5-гидрокси-триптамин; 5-НТ) синтезируется в слизистой оболочке ЖКТ энтерохромаффинными клетками. Известно 14 подтипов семейства рецептора 5-НТ.

Таблица 3.

СОВРЕМЕННЫЕ ЭНТЕРОКИНЕТИКИ					
Тип	Название	Показания	Доза	Побочные эффекты	Механизм действия
Агонист рецепторов 5НТ4	Тегасерод	Инертная толстая кишка, СРК-3	6 мг/день	Нарушения проводимости	↑ моторику толстой кишки
Селективный агонист рецепторов 5НТ4	Прукалоприд (Резолор)	Инертная толстая кишка, СРК-3	2–4 мг/день	Боли в животе Тошнота	↑ моторику толстой кишки
Активатор каналов хлора Метаболит простагландина E1	Лубипростон Амитиза	Инертная толстая кишка	48 мг/ день	Тошнота Диарея Головная боль	↓ всасывание воды ↑ моторику толстой кишки
Активатор гуанилатциклазы С	Линаклотид	Инертная толстая кишка	75–600 мг/день	Диарея	↑ моторику кишки ↑ висцер.чувств. ↓ всасыван. воды
Антагонист опиоидных μ-рецепторов	Метилналтрексон (Релистор) Алвимопан (Энтерег)	Индукцированный опиатами запор Послеоперационный илеус	8–12 мг/день внутри п/кожно	Боли в животе Метеоризм Тошнота Рвота	↑ моторику толстой кишки ↑ секрецию воды в просвет кишки
Фактор роста	Нейротропин-3 (NT-3)	Инертная толстая кишка	9 мг, п.к/через день	Образуются антитела к NT3	↑ моторику толстой кишки ↓ всасыван. воды
Алкалоид Увеличивает синтез простагландинов	Колхицин	Инертная толстая кишка	1–1,8 мг/день	Диарея Тошнота Рвота	↑ моторику толстой кишки ↑ секрецию воды в просвет кишки
Пребиотики	Лактулоза	Хронический запор	30 мл/день	Метеоризм Боль в животе Понос	↑ моторику толстой кишки ↑ секрецию воды в просвет кишки
Пребиотики	Линекс Бифиформ	Хронический запор	6 капс/день	Не описаны	↑ моторику толстой кишки

Наиболее изучены 5-HT₃ и 5-HT₄. 5-HT₄-рецепторы найдены в гладкой мускулатуре, нейронах нервно-мышечного сплетения. Они изменяют подвижность кишки. Активация этих рецепторов увеличивает перистальтику путем стимулирования вторичных мессенджеров (ацетилхолин и кальцитонин), увеличивая сокращение проксимальных гладких мышечных волокон и расслабление периферических гладких мышечных волокон, заканчивающихся эффективной перистальтикой. 5-HT₃-рецепторы также способствуют секреции воды через механизм цАМФ и повышению висцеральной чувствительности. Антагонисты 5-HT₃-рецепторов уменьшают постпрандиальную толстокишечную перистальтику и задерживают толстокишечный транзит [26].

Агонисты 5-HT₄-рецепторов. Наиболее известны три агониста 5-HT₄-рецепторов: тегазерод, цизаприд и пруклоприд.

Тевазерод — селективный агонист рецепторов 5-HT₄. Он оказался эффективным при запорах и метеоризме в дозах 2–6 мг два раза в день, внутрь [27]. Но из-за побочных влияний на сердце у больных с ИБС тевазерод разрешен лишь ограниченному контингенту — женщинам моложе 55 лет при отсутствии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Пруклоприд является суперселективным агонистом рецепторов 5-HT₄ с минимальным влиянием на другие рецепторы 5-HT [28]. Он оказался очень эффективным при запорах и не имеет нежелательных эффектов [29, 30] при лечении 12–24 месяцев в дозе 4 мг/сут. Чаще всего побочные эффекты — головная боль, тошнота, брюшная боль, и диарея.

Активаторы каналов хлора. Каналы хлора позволяют осуществлять транспорт ионов хлора через межклеточные каналы и играют ведущую роль в транспорте воды и внутриклеточном pH [31]. Лубипростон (Амитиза), одобренный FDA для лечения хронических идиопатических запоров, является жирной кислотой, которая избирательно активизирует 2-й тип хлоридных каналов в апикальной мембране кишечных эпителиальных клеток. Он стимулирует секрецию хлора и, как следствие, вызывает секреторную диарею вследствие увеличения пассивной секреции натрия и воды. Лубипростон оказывает также прямой стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру толстой и тонкой кишки благодаря микросомальной карбонильной трансферазе, которая образует в тощей кишке активный метаболит простагландина E₁ [31]. Лубипростон в дозе 24 мг 2 раза в день оказался эффективным в лечении хронических идиопатических запоров [32; 33]. Неблагоприятные эффекты наблюдаются довольно часто: тошнота (31%), диарея (12%), и головная боль (11%). Вздутие живота, боль, и метеоризм наблюдались у 5% больных.

Активаторы гуанилатциклазы. Рецепторы гуанилатциклазы (ГЦ), находящиеся на апикальной поверхности кишечного эпителия, поддерживают

уровень внутриклеточного циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ).

Линаклотид — пептид, активизирующий ГЦ в энтероцитах, увеличивает содержание внутриклеточного и внеклеточного цГМФ. В результате увеличивается секреция хлора, воды и бикарбонатов в просвет кишки, возрастает скорость кишечного транзита [34]. Внеклеточный цГМФ повышает висцеральную гиперчувствительность кишки [35]. Линаклотид в дозе 150–300 мг/сутки увеличивает число дефекаций в неделю и уменьшает вздутие и дискомфорт в животе. Неблагоприятные эффекты: дозозависимая диарея была у 2,4% больных, обычно уменьшавшаяся после снижения дозы [34].

Антагонисты опиатов. Вызываемый опиатами запор и послеоперационная кишечная непроходимость делают проблему актуальной. Установлено, что активация брюшных мю-рецепторов ингибирует перистальтику [36]. Поэтому антагонисты мю-рецепторов метилналтрексон и авимопан являются новым классом агентов, предназначенных для лечения побочных явлений, вызываемых опиатами, не ставя под угрозу борьбу с болью [37].

Метилналтрексон — производное антагониста мю-опиодных рецепторов налтрексона. Он предотвращает поступление лекарства через гемеоэнцефалический барьер и воздействие на центральные опиоидные мю-рецепторы [38], но противодействует периферическим желудочно-кишечным опиатным мю-рецепторам. Аннулирование опиоидоиндуцируемого ингибирования нервной брюшной деятельности увеличивает пропульсию и секреторную деятельность. Метилналтрексон у здоровых добровольцев уменьшал вызываемую опиатами задержку в желудке и время ороцекального транзита, не воздействуя на обезбоживание. Метилналтрексон одобрен FDA для устранения запора, вызванного опиатами. Используется подкожно, эффект достигает пика через 0,5 часа. Показана его эффективность в послеоперационном периоде и при ХЗ [39]. В дозе 0,3 мг/кг уменьшает время транзита приблизительно на 52 минуты по сравнению с плацебо, не воздействуя на эффекты обезбоживания [40]. Неблагоприятные эффекты — схваткообразные боли в животе (28%), метеоризм (13%), тошнота (11%) и головокружение (7%).

Альвимопан — антагонист мю-опиатных рецепторов, который не проникает через гемеоэнцефалический барьер, но подобно метилналтрексону ингибирует подавление ороцекального транзита, не воздействуя на центрально установленные эффекты типа обезбоживания [41]. Энтерокинетический эффект альвимопана более мощный, чем у метилналтрексона [42; 43]. Возможные побочные эффекты — тошнота и рвота [40]. Альвимопан применяют для устранения послеоперационной кишечной непроходимости.

Фактор роста. К семейству белков факторов роста принадлежит нейротрофин-3. Этот агент играет ведущую роль в обеспечении регуляции

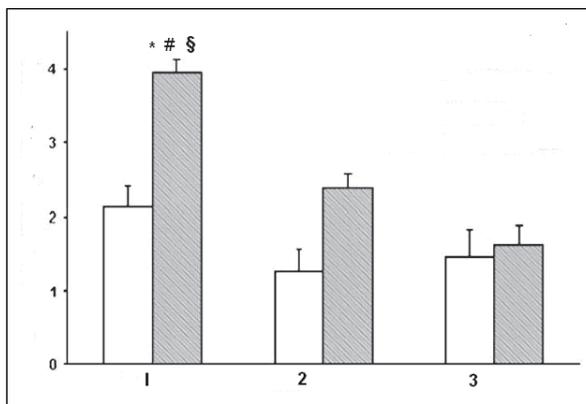


Рис. 2. Число дефекаций в неделю у больных с диссинергической дефекацией, получавших БФБТ (1), имитацию БФБТ (2) и обычную терапию (3) [51].

Белые столбики — число дефекаций в неделю до лечения, серые столбики — число дефекаций в неделю после лечения.

* — $p_{1,1} < 0,02$ по сравнению с данными до лечения;

— $p_{1,2} < 0,05$, § — $p_{1,3} < 0,0062$

моторики и всасывания центральной, периферической и автономной нервной системой [44]. Показано, что нейротрофин-3 в дозе 9 мг подкожно 3 раза в неделю значительно увеличивает скорость транзита и уменьшает плотность каловых масс при запоре. Лекарство можно вводить только подкожно. Приблизительно у 30% появляется воспалительная реакция в зоне инъекции, а через месяц приблизительно у 50% больных появляются анти-NT3 антитела [45].

Колхицин — алкалоид, традиционно применяемый при лечении острого подагрического артрита и средиземноморской лихорадки. Побочный эффект колхицина вызывать диарею явился основанием для его использования при запорах. Колхицин увеличивает синтез простагландина и может вызывать секреторную диарею, изменять желудочно-кишечную моторику [46]. В дозе 1 мг/сутки он достоверно увеличивает число дефекаций в неделю и уменьшает время толстокишечного транзита при сравнении с плацебо. Препарат может длительное время применяться в лечении ХЗ. Возможны побочные эффекты — диарея, тошнота, рвота и боль в животе, редко — нейропатия и миопатия [47].

Агонисты мотилина. Мотилин — пептид, состоящий из 22 аминокислот, секретируется энтерохромаффинными клетками, стимулирует подвижность кишки через активацию рецепторов G-белково-связанного мотилина, найденного в нервной системе кишечника и кишечных гладкомышечных волокнах [48]. Созданный недавно митемцинал находится на второй стадии исследования [49].

Пробиотики и пребиотики. Данных об их эффективности пока недостаточно. В единичных исследованиях показано, что *Bifidobacterium animalis* ускоряют толстокишечный транзит у здоровых людей и у больных с СРК, а *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium lactis* DN-173010 помогают

при хронических запорах. Предполагается прямой эффект пробиотических микробных метаболитов на моторику толстой кишки [3; 50].

В терапии III варианта ХЗ — диссинергической дефекации приоритет должен быть за восстановлением утраченного механизма синергической моторно-эвакуаторной аноректальной функции.

БИОФИДБЭК-ТЕРАПИЯ

При ХЗ, обусловленном диссинергией мышц тазового дна, применяют биофидбек-терапию. Биофидбэк-терапия (БФБТ) — обучение пациента расслаблять мышцы тазового дна в период нагуживания 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. Биофидбэк-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. На рис. 2 показана эффективность БФБТ, определяемая по числу дефекаций в неделю у больных с диссинергической дефекацией. Результаты сравнивались с данными традиционной стандартной терапии и ложной (имитирующей) БФБТ [51]. Из представленных данных видно, что под влиянием БФБТ частота стула возрастает в среднем с 2,2 до 4 в неделю, что статистически достоверно выше, чем в группах сравнения.

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. При отсутствии эффекта могут быть обсуждены другие методы, которые включают инъекцию ботулотоксина в пуборектальную мышцу [52]. 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 пользоваться свечами с глицерином или бисакодиллом в сочетании с клизмами. Дополнительные меры включают солевые растворы, осмотические слабительные или раствор полиэтиленгликоля.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Больным, невосприимчивым к терапевтическому лечению, можно предложить лапароскопическую колэктомию с илеоректальным анастомозом,

Таблица 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛЭКТОМИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЗАПОРЕ У 44 ЖЕНЩИН [54]	
Симптомы	%
Нормальная функция кишечника	50
Диарея > 3 раз в день	39
Запор < 3 раз в неделю	11
Недержание кала	14
Боли в животе	71
Вздутия живота	45
Спайки	33

если нет диссинергии и других нейромышечных дисфункций кишки [53]. 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

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. Tariq S. H. Constipation in Long-Term Care. J Am Med Dir Assoc. 2007; 8: 209–218
3. Siddharth Singh, Satish S. C. Rao. Pharmacologic Management of Chronic Constipation. Gastroenterol.Clin. N. Am. 2010;39:509–527
4. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology 2006; 130 (5): 1377–90
5. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480–91
6. Rao SSC. Dyssynergic Defecation. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30:97–114
7. Bharucha F. B. Constipation. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007; 21 (4):709–731
8. Preston DM & Lennard-Jones JE. Severe chronic constipation of young women: 'idiopathic slow transit constipation'. Gut 1986; 27: 41–48
9. Nyam DC, Pemberto JH, Ilstrup DM et al. Long-term results of surgery for chronic constipation. Dis Colon Rectum 1997; 40: 273–279
10. Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, et al. Behavioural Modification of Colonic Function: Can Constipation be Learned? Dig Dis Sci 1990;35:1271–5
11. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, et al. Ambulatory 24-h Colonic Manometry in Healthy Humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;280: G629–39
12. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, et al. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. Am J Gastroenterol 2004;99:2405–16
13. Spiller RC. Upper gut dysmotility in slow-transit constipation: is it evidence for a pan-enteric neurological deficit in severe slow transit constipation? Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:693–6
14. Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. Ann Surg 1999;230:627–38
15. He CL, Burgart L, Wang L, et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. Gastroenterology 2000;118:14–21

с диссинергической дефекацией. Точно так же операция не может устранить боли в животе у больных с психосоциальными проблемами. В табл. 4 показаны результаты хирургического лечения 44 женщин с идиопатическими запорами [54]. В результате колэктомии хороший результат отмечен лишь у половины больных. У 11 запоры не прекратились, у 39 запоры сменились хронической диареей, у 14 появилось недержание кала. У большинства остались боли в животе и метеоризм, появлению которых способствовали образовавшиеся спайки в брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия терапии хронического запора должна соответствовать его патогенетическому варианту. В лечении пациентов с запором замедленного транзита приоритет должен принадлежать энтерокинетику. При диссинергической дефекации обязательно следует использовать возможности биофидбектерапии. Пациентам с функциональным запором и СРК, соответствующими условиям Римского консенсуса, предпочтение отдается регуляторам моторики, устраняющим дискинезию кишечника.

16. Koch TR, Carney JA, Go L, et al. Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide. Gastroenterology 1988;94:300–10 16
17. Lincoln J, Crowe R, Kamm MA, et al. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid are increased in the sigmoid colon in severe idiopathic constipation. Gastroenterology 1990;98:1219–25
18. Rao SSC, Mudipalli RS, Stessman M, et al. Characterization of Manometric Changes in Dyssynergic Defecation (Anismus). Am J Gastroenterol 2001;96: A99
19. Рогозина В. А. Применение рентгеноконтрастных маркеров с целью изучения моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. В сб.: Материалы IV Всесоюзного съезда. М., Л. 1990;2:530–531
20. Bharucha AE, Phillips SF. Slow Transit Constipation. Gastroenterol Clin North Am 2001;30:77–95 20
21. Rao SSC, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive Defecation: A Failure of Rectoanal Coordination. Am J Gastroenterol 1998;93:1042–50
22. Rao SSC, Hatfield R, Soffer E, et al. Manometric Tests of Anorectal Function in Healthy Adults. Am J Gastroenterol 1999;94:773–83
23. Pelsang RE, Rao SSC, Welcher K. FECOM: A New Artificial Stool for Evaluating Defecation. Am J Gastroenterol 1999;94:183–6
24. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Engl J Med 2003;349 (14):1360–8
25. Парфенов А. И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд. 2009; М.: МИА.
26. Cash BD, Chey WD. Review article: the role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:1047–60
27. Johanson JF, Wald A, Tougas G, et al. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:796–805
28. Camilleri M, Deiteren A. Prucalopride for constipation. Expert Opin Pharmacother 2010;11:451–61
29. Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 2008;358:2344–54
30. Quigley EM, andeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation — a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:315–28



31. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a novel treatment for chronic constipation. *Clin Interv Aging* 2008;3:357–64
32. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170–7
33. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090–7
34. Lembo A, Schneier H, Lavins BJ, et al. Efficacy and safety of once daily linaclotide administered orally for 12-weeks in patients with chronic constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2010;138: S53–4
35. Bueno C, Beaufraud C, Mahajan-Miklos S. Anti-nociceptive actions of MD-1100, a novel therapeutic agent for C-IBS, in animal models of visceral pain. *Am J Gastroenterol* 2004;99: A283
36. De Schepper HU, Cremonini F, Park MI, et al. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:383–94
37. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009;373:1198–206
38. Yuan CS, Israel RJ. Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15: 541–52
39. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332–43
40. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD006332
41. Bream-Rouwenhorst HR, Cantrell MA. Alvimopan for postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1267–77
42. Buchler MW, Seiler CM, Monson JR, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:312–25
43. Ludwig K, Enker WE, Delaney CP, et al. Gastrointestinal tract recovery in patients undergoing bowel resection: results of a randomized trial of alvimopan and placebo with a standardized accelerated postoperative care pathway. *Arch Surg* 2008;143:1098–105
44. Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al. Recombinant human neurotrophic factors accelerate colonic transit and relieve constipation in humans. *Gastroenterology* 2000;119:41–50
45. Parkman HP, Rao SS, Reynolds JC, et al. Functional Constipation Study Investigators. Neurotrophin-3 improves functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1338–47
46. Verne GN, Davis RH, Robinson ME, et al. Treatment of chronic constipation with colchicine: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1112–6
47. Taghavi SA, Shabani S, Mehramiri A, et al. Colchicine is effective for short-term treatment of slow transit constipation: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:389–94
48. Feighner SD, Tan CP, McKee KK, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999;284:2184–8
49. Peeters TL. GM-611 (Chugai Pharmaceutical). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2: 555–7
50. Emmanuel AV, Tack J, Quigley EM, et al. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:41–54
51. Rao S.K. et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:335
52. Joo JS, Agachan F, Wolff B, et al. Initial North American Experience with Botulinum Toxin Type A for Treatment of Anismus. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1107–11
53. Ho YH, Tan M, Eu KW, et al. Laparoscopic-assisted compared with open total colectomy in treating slow transit constipation. *Aust N Z J Surg* 1997;67:562–5
54. Kamm M. A. Clinical Case: Chronic Constipation *Gastroenterology* 2006;131:23B 3–239