

Новые возможности профилактики и лечения хронического запора комплексными пребиотическими препаратами: выбор оптимального сочетания

Л.И. Буторова

Поликлиника № 209, Москва, e-mail: ludmilabutorova@mail.ru

По мере прогресса медицины менялись взгляды медиков на причины развития и методы лечения запоров. Но необходимость регулярного опорожнения кишечника для поддержания здоровья и долголетия является одной из самых старых врачебных аксиом.

Древние египтяне, владевшие мастерством сохранения трупов, при бальзамировании наблюдали бактериальное гниение внутри кишечника, это их побудило писать в папирусах, что застой фекалий в кишке «ведет к разложению, а разложение к смерти» и для сохранения жизни обязательно необходимы клистиры и слабительные. Очищение тела и души с античных времен отождествлялось с опорожнением кишечника. Великий Гиппократ перед началом всякого лечения призывал проводить очищение организма: «Если тело не очищено, то чем более будешь его питать, тем более будешь ему вредить». Авиценна также полагал, что главным назначением всех целительных отваров является устранение застоя в кишечнике: «Характер всех отваров одинаков, промыть кишки они должны от шлаков. Пить назначает врач обыкновенно отвар дымянки, повилки, сенны...». С давних времен запор рассматривался «как состояние широко распространенное и при всех обстоятельствах всегда обременительное» и традиционно входил в триаду (наравне с облысением и импотенцией), на которую чаще всего пытались воздействовать врачи.

Однако и сегодня правомерно разделять людей на тех, кто опорожняется хорошо, и на тех, кто опорожняется плохо. Запор, как по объективному определению, так и по восприятию, широко распространен в современном обществе среди всех возрастных и социальных групп. Согласно статистическим дан-

ным им страдает от 10 до 30% взрослого населения, женщины несколько чаще, чем мужчины, особенно часто – лица пожилого и старческого возраста. Все возрастающая склонность людей к запорам, отмечаемая во всем мире, послужила основанием рассматривать это состояние как одну из болезней цивилизации. У практически здоровых людей жалобы на кратковременные запоры могут быть связаны с образом жизни (например, постельный режим) или с использованием бесшлаковой пищи (с низким содержанием пищевых волокон).

Запором принято считать урежение актов дефекации менее 3 раз в неделю и/или выделение твердых скудных испражнений, нередко сопровождающееся систематическим ощущением чрезмерного напряжения при дефекации или неполного опорожнения кишечника (табл. 1).

В клинической практике постановка диагноза базируется на двух или нескольких основных признаках, приведенных в табл. 2.

При запоре в части случаев пациенты отмечают боли внизу живота, чувство давления и распираия, которые облегчаются после отхождения газов и кала. Иногда у больных развиваются эпизоды кишечной колики. Нередкими являются жалобы на вздутия и урчание, избыточное выделение газов с неприятным запахом. Достаточно типично развитие внекишечных симптомов: быстрая утомляемость, общая слабость, головные боли, расстройства сна, изменения настроения, сопряженные с потребностью испражнения и внутренним ощущением, что их состояние может улучшиться только после опорожнения кишечника. В некоторых случаях невротические изменения становятся очень выраженными, вплоть до развития «проктофанатизма», когда

Таблица 1. Отличия между нормальной дефекацией и запором (по Фюстон И. с соавт., 2001)

Признак	Норма	При запоре
Частота дефекаций	не более 3 раз в неделю и не менее 3 раз в день	не более 3 раз в неделю
Масса стула	35–150 г в день	менее 35 г в день
Массовая часть воды в стуле	≈ 70%	менее 70%
Время пассажа по пищеварительному тракту	1–5 дней	более 5 дней

Таблица 2. Диагностические критерии хронического запора

Снижение частоты дефекации (задержка опорожнения более чем на 2–3 суток)
Ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации
Изменение консистенции и формы стула (отдельные твердые комочки, напоминающие орехи, или формирующие «колбаску» с неровной, как бы потрескавшейся поверхностью)
Выделение при дефекации небольшого количества (менее 35 г/день) плотных сухих каловых масс, травмирующих область анального отверстия
Необходимость натуживания во время акта дефекации (более 25% продолжительности опорожнения)
Непродуктивные позывы на дефекацию
Необходимость пальцевого удаления каловых масс из прямой кишки

больные думают только об акте дефекации, предаются ипохондрическим настроениям, теряют интерес к окружающему.

Запор как симптом встречается при многих патологических состояниях, приводящих к медленному продвижению химуса по толстой кишке, чрезмерному уплотнению каловых масс, ослаблению позывов к дефекации. Запор может быть идиопатическим или вторичным. Причиной запора, прежде всего, являются болезни и повреждения ободочной и прямой кишок, а также многочисленные заболевания других органов и систем, метаболические нарушения, приводящие к нарушению моторной функции кишечника. Многие лекарственные препараты также способны вызвать запор в качестве побочного эффекта (табл. 3).

Ежедневно в слепую кишку из терминального отдела подвздошной кишки поступает около 1000 мл жидкости. Эта жидкость состоит из отходов тонкокишечного пищеварения, в основном из воды, электролитов и волокон (трудноперевариваемых углеводов). Толстая кишка служит трем основным целям: 1) абсорбция воды и электролитов; 2) предоставление возможности бактериям расщепить пищевые волокна на всасываемые питательные вещества; 3) формирование относительно плотных каловых масс и перемещение их в направлении сигмовидной и прямой кишок.

В проксимальных отделах (слепая, восходящая и поперечная ободочная кишки) сокращения циркулярных мышц отдельных сегментов толстой кишки приводят к перемешиванию кишечного содержимого, тесному контакту химуса с пристеночными

кишечными бактериями и «отжиманию» жидкости. Перистальтические движения толстой кишки обеспечивают постепенное продвижение каловых масс к дистальным отделам. Сахаролитические бактерии (бифидобактерии, лактобактерии, фекальный стрептококк и др.) ферментируют пищевые волокна до конечных продуктов распада – короткоцепочных жирных кислот (КЦЖК) и газов (метан, водород, диоксид углерода). Последние оказывают стимулирующее влияние на перистальтическую активность кишки. Кроме того, неперевариваемые волокна удерживают в просвете кишки воду, увеличивая объем кишечного содержимого и облегчая его перемещение.

В конечном счете скорость транзита каловых масс по ободочной кишке зависит от соотношения сегментарных и пропульсивных сокращений кишечника. У пациентов с запорами наблюдается дискоординация этих двух видов моторной активности толстой кишки: снижение пропульсивной и/или увеличение сегментарной активности. Независимо от преобладания тех или иных двигательных нарушений происходит замедление перемещения каловых масс. Следствием такого замедления транзита является усиление всасывания воды, повышение плотности каловых масс и уменьшение их объема.

Выделяют медленно-транзитный запор, связанный с уменьшением высокоамплитудных пропульсивных сокращений ободочной кишки, что приводит к длительной задержке каловых масс преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки. Второй причиной хронических запоров, сопровождающихся замедлением толстокишечного транзита, является усиление

Таблица 3. Основные причины запора

Причинный фактор	Примеры
Характер питания	Недостаточное употребление воды и пищи. Уменьшение в рационе пищевых волокон
Образ жизни	Недостаточная двигательная активность. Систематическое подавление позыва на дефекацию
Психогенные факторы и психические заболевания	Психическая травма. Депрессия. Нервная анорексия. Шизофрения
Органические нарушения просвета кишки	Тонкокишечная непроходимость: спайки, опухоль, полип, дивертикулит, инвагинация. Толстокишечная непроходимость: опухоль, полипы, дивертикулит
Функциональные заболевания	Функциональный запор. Синдром раздраженного кишечника
Аномалии развития и положения толстой кишки	Долихоколон, мегаколон, дубликатуры ободочной кишки, колоноптоз. Мегаректум, атрезии и стенозы заднего прохода и прямой кишки. Аганглиоз (болезнь Гиршпрунга, болезнь Чагаса)
Заболевания прямой кишки и анального канала	Опухоли. Ректоцеле, выпадение прямой кишки. Трещина анального канала, геморрой
Прием медикаментов	Опиаты, наркотические анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, спазмолитики, цефалоспорины, диуретики, противопаркинсонические, антигипертензивные средства, препараты железа, антациды, содержащие гидроксид алюминия или карбонат кальция и др.
Эндокринные и метаболические нарушения	Гипотиреоз. Гиперкальциемия (гиперпаратиреоз, заболевания, сопровождающиеся остеолитом: миелома, лимфома, рак молочных желез). Порфирия. Гипокалиемия. Уремия
Заболевания нервной системы	Заболевания головного мозга: инсульт, опухоли, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. Заболевания ствола мозга и спинного мозга: опухоли конского хвоста, менингоцеле, спинная сухотка, рассеянный склероз, травмы позвоночника
Снижение тонуса мышц диафрагмы и передней брюшной стенки	Сердечная недостаточность. Эмфизема легких. Асцит. Ожирение

непропульсивных сегментарных сокращений дистальных отделов толстой кишки, что ведет к формированию функционального препятствия (блока) для нормального транзита каловых масс по ободочной кишке. Клинические наблюдения показывают, что у многих пациентов имеет место сочетание спастических сокращенных сегментов и атонических участков толстой кишки, то есть смешанный генез хронического толстокишечного медленно-транзитного запора.

Другая группа причин хронического запора связана с расстройствами моторной функции прямой кишки и аноректальной зоны. Дискинетические расстройства акта дефекации также могут быть обусловлены двумя патофизиологическими механизмами: 1) снижением тонуса мышечной стенки прямой кишки, внутреннего и наружного сфинктеров и мышц тазового дна (инертная прямая кишка и мегаректум); 2) резким увеличением тонуса и невозможностью адекватного расслабления сфинктеров и мышц тазового дна («обструкция выхода» гиперкинетического генеза).

Таким образом, патогенез развития запора может быть обусловлен либо замедлением транзита каловых масс по ободочной кишке, либо нарушением акта дефекации. Два этих механизма могут сочетаться.

Как правило, любое нарушение моторной функции кишечника сопровождается нарушением количественного и качественного состава микрофлоры (дисбактериозом). В большинстве случаев речь идет о подавлении роста бифидо- и лактобактерий, выполняющих важную защитную функцию и препятствующих адгезии и инвазии в слизистую оболочку кишечника патогенных микроорганизмов.

Лечение запоров базируется на понимании патофизиологических механизмов их возникновения, оценке терапевтических возможностей различных групп лекарственных препаратов и потенциальном риске побочных явлений при необходимости их долгосрочного применения.

В связи с этим особое внимание заслуживает пребиотический комплекс «Флоролак[®]» (ООО «Аванетик», Россия), включающий полусинтетический дисахарид лактитол и два типа натуральных растворимых пищевых волокон: фруктоолигосахариды (инулин) и гуммиарабик в равных пропорциях, оказывающие сбалансированное и комплексное действие на протяжении всей толстой кишки.

Лактитол – полусинтетический дисахарид (изомер лактозы). Впервые был синтезирован в 1920 году из молочного сахара (лактозы), полученного из сыворотки молока. Интенсивность его сладкого вкуса составляет 40% сахарозы. Вещество стабильно к действию кислот и щелочей. Пища, приготовленная с использованием лактитола, не вызывает повышения уровня глюкозы и инсулина в крови, поэтому может применяться больными сахарным диабетом. Доказано, что лактитол относится к безопасным продуктам, и его ежедневная доза не ограничивается. Научный комитет по пищевым продуктам ЕС считает нецелесообразным вводить «среднесуточную дозу потребления» для лактитола, однако полагает необходимым учитывать его свойство оказывать диарейный эффект в дозе 50 г в день и выше.

Лактитол – международное непатентованное наименование лекарственного средства. По фармакологическому указателю относится к группе «Слабительные средства», по АТХ – к группе «Осмотические слабительные» и имеет код A06AD12.

От других осмотических слабительных лактитол (за исключением препаратов на основе лактулозы) отличается тем, что осмотическими свойствами обладает не само действующее вещество, а продукты его метаболизма в толстой кишке.

В кишечнике человека отсутствуют ферментные системы, способные расщеплять лактитол, поэтому он не всасывается в тонкой кишке и попадает в практически неизменном виде в толстую кишку. Уже в восходящей ободочной кишке лактитол активно ассимилируется сахаролитической микрофлорой. Образующиеся в процессе микробного метаболизма короткоцепочные карбоновые кислоты алифатического ряда (КЦЖК) с низкой молекулярной массой (молочная, уксусная, масляная, пропионовая) приводят 1) к снижению внутрикишечного pH, что способствует активизации пропульсивной перистальтики; 2) к увеличению объема и разжижению кишечного содержимого за счет повышения осмотического давления и задержки жидкости, что облегчает его продвижение по кишечнику.

Продуктами метаболизма лактитола являются КЦЖК, в первую очередь уксусная кислота и масляная кислота в соотношении 2:1. Принципиальным отличием лактитола от других дисахаридов является разный профиль синтезируемых микрофлорой КЦЖК. Так, по сравнению с лактулозой при метаболизме лактитола в 10 раз больше образуется масляной кислоты (табл. 4).

В дальнейшем органические кислоты усваиваются организмом и обеспечивают энергетическую ценность, равную 2 ккал/г. Суммарная энергетическая ценность лактитола равна 2,4–2,6 ккал/г (в отличие от углеводов – 4 ккал/г).

Молекулы уксусной кислоты проходят через стенки кишечника и попадают в печень, откуда распространяются в качестве энергетического субстрата к мышечным тканям и внутренним органам (сердце, почки, головной мозг и др.). Масляная кислота является не только главным энергетическим донором и модулятором метаболизма колоноцитов, она также активно участвует в процессах абсорбции воды и электролитов, регулируя таким образом объем стула и моторику кишечника. Пропионовая кислота как продукт бактериального метаболизма в кишечнике оказывает прямое действие на висцеральную жировую ткань, уменьшая связанное с ожирением воспаление жировой ткани и стимулируя липогенез и утилизацию глюкозы. Пропионовая кислота может снижать уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и в печени.

Поскольку лактитол представляет собой источник питания для бактерий толстой кишки, расщепляющих сахара (*Lactobacillus spp.*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria*), то при его применении избирательно увеличивается биомасса сахаролитической микрофлоры и угнетается рост протеолитических бактерий *Enterobacteria* и *Enterococci*, численность которых обычно приумножается при запорах. При сравнительном изучении влияния лактитола и лактулозы на пробиотические и условно патогенные и патогенные бактерии

Таблица 4. Концентрация КЦЖК (моль/л) после 24 часов инкубации (Patil D.H. et al., 1987)

Метаболиты – КЦЖК	Лактитол	Лактулоза
Уксусная кислота (CH ₃ COOH)	40 ± 13	74 ± 22
Пропионовая кислота (C ₂ H ₅ COOH)	13 ± 4	15 ± 6
Масляная кислота (C ₃ H ₇ COOH)	23 ± 16	2 ± 1
Молочная кислота (CH ₃ CH(OH)COOH)	1 ± 1	2 ± 1

было установлено, что действие лактитола носит более избирательный характер. В частности, он, в отличие от лактулозы, не ферментируется кишечной палочкой (*E. coli*) и расщепляется значительно меньшим количеством штаммов стафилококка (*St. aureus*) и клостридий (*Cl. perfringens*).

Рандомизированные клинические исследования по сравнительному анализу эффективности и безопасности лактитола и лактулозы в лечении запоров (J. Indian Med. Assoc. – 2010. – Vol. 108, No. 11. – P. 789–792) показали, что при практически одинаковом послабляющем действии лактитол переносится пациентами лучше. Лактитол показал меньшее число побочных эффектов по сравнению с лактулозой ($31,20 \pm 0,80\%$ versus $62,10 \pm 1,10\%$, $p = 0,0019$). Кроме того, в педиатрии эффективные используемые дозы лактитола составляли почти половину дозы лактулозы (250–400 мг/кг/день versus 500–750 мг/кг/день).

Инулин ($C_6H_{10}O_5$)_n – органическое вещество из группы полисахаридов (фруктанов), полимер D-фруктозы, построенный из остатков D-фруктофуранозы, связанных 2,1-бета связями.

Что касается медицинской классификации инулина, в большинстве публикаций его относят к группе растворимых пищевых волокон (нецеллюлозный полисахарид). Кроме того, способность инулина избирательно стимулировать бифидо- и лактобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника, позволяет назвать данное вещество пребиотиком. Понятие «пребиотики» используется для обозначения веществ или диетических добавок, в большинстве своем не адсорбируемых в кишечнике человека, но благотворно влияющих на организм человека путем селективной стимуляции роста и активации метаболизма полезных представителей его кишечной микрофлоры.

Само слово «инулин» происходит от латинского названия хорошо известного девясила (*Inula helenium L.*), в корнях которого он впервые был обнаружен. Подобно крахмалу инулин – резервный полисахарид, накапливающийся в растении семейства сложноцветных и гелиотропах, например, в цикории, земляной груше – топинамбуре. Индейцы Северной Америки использовали суккулент голубую агаву, содержащий инулин. Целебные свойства этого растения были известны еще за две тысячи лет до нашей эры. В настоящее время инулин признан во многих странах как полезный пищевой ингредиент и относится к группе продуктов GRAS (Generally Recognized As Safe), которые рассматриваются как безопасные и не имеющие ограничений на применение. Питательная ценность незначительна: 2 ккал/г.

Инулины различаются длиной полимерной цепи. Молекула инулина может содержать различное количество моносахаридных единиц, составляющих полимерные цепи. Так, существуют низкомолекулярные инулины (средняя степень полимеризации 10 и ниже) и высокомолекулярные инулины (средняя степень полимеризации 20 и выше). В составе препарата «Флоролакт®» содержатся низкомолекулярные короткоцепочные инулины – фруктоолигосахариды. Низкомолекулярные инулины слегка сладковаты на вкус, хорошо растворяются даже в холодной воде, ферментируются в проксимальных и средних отделах толстой кишки.

При попадании в пищеварительный тракт инулин проходит в неизменном виде желудка и тонкую кишку, при этом несколько ускоряя тонкокишечный транзит. В толстой кишке фруктоолигосахариды являются питательным субстратом исключительно для бифидобактерий и отдельных видов лактобацилл, которые обладают ферментной системой бета-фруктозидаз, позволяющей им расщеплять фруктоолигосахариды до масляной кислоты. Таким образом, инулин выступает не только как селективный пребиотический фактор для

микрофлоры толстой кишки, но и как промуотер синтеза эндогенной масляной кислоты. Масляная кислота обладает выраженной осмотической активностью и стимулирует облигатную экскрецию воды. В результате увеличивается объем внутрикишечного содержимого, что усиливает пропульсивные перистальтические сокращения и уменьшает интенсивность сегментарной (антиперистальтической) активности. Гидрофильные фруктоолигосахариды, нормализуя метаболические процессы, способствуют восстановлению чувствительности барорецепторов к обычным физиологическим стимулам, в норме ведущим к пропульсивным движениям ободочной кишки.

Растительные волокна инулина, будучи нерастворимыми в тонкой кишке, в толстой кишке создают дополнительные площади (помимо поверхности слизистой оболочки), к которым фиксируются сахаролитические бактерии. Благодаря этому в просвете толстой кишки во много раз возрастает число мест для адгезии и формирования микроколоний бифидобактерий, что приводит к значительному увеличению количества присутствующих на единицу объема кишки микроорганизмов и, как следствие этого, резко возрастает метаболическая активность кишечного содержимого, приводя к образованию различных важных для организма энергетических и пластических субстанций.

Ежедневное употребление инулина значительно повышает количество бифидобактерий в кишечнике. При этом лица с высоким исходным содержанием бифидобактерий практически не реагируют на назначение инулина, в то время как у волонтеров со сниженным исходным содержанием бифидофлоры наблюдается резкое возрастание числа этих микроорганизмов в кишечном содержимом. Возрастание метаболической активности бифидобактерий подавляет развитие патогенных бактерий (патогенные клостридии, энтеробактерии, кишечные палочки), вирусов и грибов. Имеются указания на определенную связь запоров и атонии кишечника у пожилых пациентов с повышенным содержанием в их кишечнике клостридий (в частности *C. perfringens*).

В настоящее время доказано, что наличие в просвете кишечника представителей нормальной флоры (в частности, бифидобактерий) оказывает существенное влияние на высвобождение и/или синтез биологически активных пептидов и аминов, которые участвуют в регуляции как количества эндокринных клеток, присутствующих в стенке кишки, так и в продукции мускулоактивных субстанций (типа брадикинина, микробных простагландинов, энкефалинов), определяющих степень выраженности перистальтических сокращений.

Третьим компонентом препарата «Флоролакт®» является гуммиарабик.

Гуммиарабик (лат. *gummi* – камедь и *arabicus* – арабийский) – клееобразная прозрачная масса, выделяемая различными видами акаций при повреждении их древесины. Главными источниками камеди являются акация *Seyal* и акация *Senegal*, которые произрастают в Африке.

Гуммиарабик относится к классу природных полисахаридов – гликопротеинам, молекулы которых включают фрагменты полисахаридной и белковой природы и служат для растений резервуаром воды и защитным биокolloидом. Полисахаридная фракция образована мономерами D-галактозы, связанных β-(1,3)-гликозидной связью с многочисленными разветвлениями, которые состоят из α- или β-галактозы, арабинозы, рамнозы и глюкуроновой кислоты. Белковые фрагменты, расположенные на периферии молекулы, отличаются повышенным содержанием гидроксипролина, серина и пролина. Аминокислоты служат источником метильных групп в синтетических процессах, участвуют в образовании фосфолипидов мембран энтероцитов, являются главным компонентом межклеточной соединительной ткани.

В результате фракционирования гуммиарабика с использованием гидрофобной хроматографии выделены его главные фракции, различающиеся друг от друга молекулярной массой и содержанием белка:

1. Большую часть (90–99% от общей массы) составляет низкомoleкулярный арабиногалактан с относительно небольшой молекулярной массой – 279.

2. От 1 до 10% приходится на арабиногалактан-протеиновый комплекс (AGP) высокой молекулярной массы – 1450. Он содержит приблизительно 50% общего белка молекулы.

3. На долю богатого белками гликопротеина (GI) приходится 1% от общей массы. Он содержит приблизительно 30% от общего белка в молекуле гуммиарабика.

Сложная арабиногалактановая структура определяет уникальные свойства гуммиарабика. Это на 100% растворимый в воде полисахарид, который имеет хорошие эмульгирующие свойства и несмотря на относительно высокую молекулярную массу образует растворы низкой вязкости с высокой сорбционной способностью. При полном гидролизе гуммиарабика образуется альдобиновая кислота, состоящая из остатков глюкуроновой кислоты и галактозы.

Гуммиарабик относится к числу наиболее важных представителей класса природных полисахаридов. История его использования насчитывает более 4000 лет и восходит к периоду античности. В настоящее время он находит широкое применение в медицинской, косметической, пищевой и фармацевтической промышленности благодаря комплексу таких свойств, как биологическая активность, полная метаболизация, хорошая биосовместимость, значительные комплексообразующие и сорбционные способности. Высокое содержание растворимой клетчатки (до 90%) определяет невысокую энергетическую ценность камеди – 0,2 ккал/г. Гуммиарабик зарегистрирован в качестве пищевой добавки E414, считается лучшим эмульгатором и пеногасителем. В России и странах ЕС разрешен к применению в детском питании для вскармливания с первого года жизни ребенка.

Гуммиарабик, являясь растворимой формой пищевых волокон, не гидролизует пищеварительными ферментами, придавая вязкость химусу, способствует формированию чувства сытости, уменьшает абсорбцию желчных кислот, экзогенного холестерина и глюкозы в тонкой кишке. В виде гелеобразной клетчатки камедь поступает в толстую кишку, где подвергается микробной биотрансформации, преимущественно в средних и дистальных отделах. В процессе бактериальной ферментации гуммиарабика в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты, главным образом пропионовая и масляная.

Пищевые волокна увеличивают объем, размягчают фекалии, облегчают передвижение каловых масс по сигмовидной кишке (в первую очередь за счет ослабления спастических сегментирующих сокращений дистальных отделов), увлажняют фекалии, что облегчает опорожнение кишечника и препятствует травмированию кишечной стенки при прохождении каловых масс. Камедь обладает высокими сорбционными свойствами в отношении микробных токсинов, канцерогенов и многих конечных продуктов обмена веществ, например, холестерина, а также попадающих в организм с пищей и водой различных ядов (ртуть, свинец и др.).

Специально подобранные по молекулярной массе и биологическим эффектам ди-, олиго- и полисахариды в препарате «Флоролакт» оказывают не только синергическое благоприятное воздействие на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, но и нивелируют нежелательные последствия, связанные с применением каждого типа пищевых волокон в отдельности.

Вызывая растяжение стенок желудка и тонкой кишки, пищевые волокна усиливают секрецию желудочного и кишечного соков, одновременно давая рефлекторный сигнал насыщения. Полисахариды замедляют транспорт пищевых масс по тонкой кишке, что обеспечивает более равномерное по количеству и времени поступление порций более вязкого химуса в толстую кишку, усиливают образование надэпителиального слоя слизи, в первую очередь его основного компонента – муцина. Большая часть муцина, образующегося в верхних отделах пищеварительного тракта, в последующем эвакуируется в толстую кишку, где он служит питательным субстратом для облигатно-анаэробных бактерий, способных метаболизировать муцин (бифидобактерии, бактероиды, руминококки и др.). На поверхности слизистой желудка и кишечника высокомолекулярные полисахариды формируют гель и благодаря этому оказывают обволакивающее и защитное действие, предохраняя слизистые оболочки от раздражающего влияния агрессивных факторов.

Дисахарид лактитол, будучи нерастворимым в кишечном соке, начинает активно метаболизироваться в проксимальных отделах толстой кишки, фруктоолигосахариды ферментируются бифидобактериями преимущественно в восходящей и в поперечной ободочной кишках, гелеобразная клетчатка гуммиарабика подвергается микробной биотрансформации в дистальных отделах толстой кишки.

Итак, все три компонента «Флоролакта®» реализуют свое действие в толстой кишке, где они служат питательным субстратом и источником энергии для бифидо- и лактобактерий, создавая оптимальный для их развития pH в толстой кишке, что приводит к нарастанию их биомассы и, соответственно, увеличению объема кишечного содержимого. Одновременно конкурентно подавляется рост патогенной и условно патогенной флоры.

Прием пребиотического комплекса «Флоролакт®» оказывает послабляющее действие за счет увеличения веса и влажности фекальных масс, что оказывает стимулирующее влияние на пропульсивную перистальтику, нормализует тонические сокращения циркулярных мышц кишечной стенки. Рентгенологические исследования толстокишечного транзита с использованием рентгеноконтрастных маркеров установили, что лактитол повышает скорость их продвижения в проксимальном отделе толстой кишки, фруктоолигосахариды – в нисходящей и поперечной ободочной кишках, гуммиарабик – преимущественно по сигмовидной кишке (табл. 5).

Продуктами кишечной ферментации пребиотических компонентов флоролакта являются КЦЖК, в том числе C₂–C₄ кислоты: уксусная, пропионовая и масляная. Эти кислоты легко абсорбируются в кишечнике и обеспечивают от 5 до 10% базальной энергетической потребности организма. Они же являются основными компонентами питания для эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки. За счет стимуляции пролиферации эпителиальных клеток эти кислоты обеспечивают заживление поврежденной поверхности кишечника. Слизистая толстой кишки реагирует острым или хроническим воспалением на резкое уменьшение доступности масляной, пропионовой и уксусной кислот. КЦЖК улучшают микроциркуляцию в стенке толстой кишки и усиливают моторную функцию кишечника, ограничивая тем самым обсеменение тонкой кишки рефлектирующим содержимым толстой кишки. С образованием монокарбоновых кислот связывают и защитный эффект пищевых полисахаридов в отношении рака толстой кишки. Масляная кислота индуцирует дифференциацию и апоптоз карциномных клеток толстой кишки, так же, как и уксусная и пропионовая кислоты, но из трех кислот более выраженное антинеопластическое действие оказы-

Таблица 5. Флоролакт: основные механизмы действия при запоре

Действующее вещество	Классификация	Место основного действия	Основные механизмы послабляющего действия
Лактитол	Синтетический дисахарид	Проксимальные отделы восходящей ободочной кишки	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение осмотического давления за счет образования КЦЖК и увеличения биомассы лакто- и бифидобактерий; • разжижение химуса; • уменьшение pH до 4,5; • стимуляция тонических и пропульсивных сокращений; • преимущественный метаболизм до масляной кислоты
Инулин	Фруктоолигосахариды с длиной цепи 2–10	Восходящая и поперечная ободочная кишки	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение объема и увлажнение фекалий; • стимуляция пропульсивных сокращений; • снижение внутрикишечного давления и профилактика рефлюкса из толстой кишки в тонкую; • возрастание содержания бифидобактерий; • поддержание низких значений pH; • микробная трансформация с образованием доступных для колоноцитов источников энергии (масляная кислота); • восстановление чувствительности барорецепторов
Гуммиарабик	Гликопротеин (полисахарид + аминокислоты)	Поперечная ободочная и нисходящая ободочная кишки	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение объема и влажности фекалий; • повышение скорости пропульсивных сокращений; • уменьшение частоты и силы сегментарных сокращений сигмовидной кишки; • поддержание низких значений pH в дистальных отделах; • создание дополнительных площадей для адгезии сахаролитической флоры; • стимуляция репаративных и метаболических процессов; • повышение антиоксидантной резистентности; • синтез КЦЖК (масляной и пропионовой)

вает именно масляная кислота, которая ингибирует пролиферацию раковых клеток толстой кишки, вызывая их остановку в ранней G1 фазе. Вероятно, это происходит за счет ингибирования экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, включая онкогены.

Гелеобразная клетчатка гуммиарабика и фруктоолигосахариды выполняют в кишечнике функцию «метлы», сорбируя различные токсические продукты, попадающие извне или образующиеся в организме, снижают относительную активность амилазы, химотрипсина и липазы, выступают в качестве антиоксидантов, нейтрализующих действие свободных радикалов на слизистую оболочку кишечника.

На базе московских поликлиник в феврале – апреле 2012 года проведено открытое клиническое исследование эффективности и безопасности пребиотического комплекса «Флоролакт».

Цель исследования

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности препарата «Флоролакт» в лечении пациентов с синдромом хронического запора.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 50 пациентов обоего пола в возрасте от 19 до 70 лет с синдромом хронического запора. Пациенты были распределены на 2 группы: группа А (15 человек) – пациенты, единственной жалобой которых является редкий стул, группа В (35 человек) – пациенты, отвечающие диагностическим критериям хронического запора с жалобами на абдоминальные боли, вздутие живота.

Всем больным проводилось подробное физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, анализ кала, эндоскопическое исследование кишки (колоно- или сигмоскопия). В качестве основных критериев исключения из исследования рассматривали наличие острых воспалительных заболе-

ваний желудочно-кишечного тракта, кишечной непроходимости, наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, инсулинозависимый сахарный диабет, индекс массы тела больше 40 кг/м². Согласно протоколу предусматривалось, что в процессе лечения биокомплексом «Флоролакт®» пациенты воздерживаются от приема других средств для лечения запора, перед включением в исследование в течение 7 дней не принимают слабительных средств. Лечение флоролактом осуществлялось в виде монотерапии. Начальная доза составляла 10 г флоролакта (2 пакета-саше) в день на один прием, при необходимости предусматривалось увеличение дозы до 15–20 г флоролакта (3–4 пакета-саше) в день до нормализации стула.

В процессе исследования предусматривались 3 визита пациентов: исходный, спустя 2 и 4 недели после начала лечения. Во время каждого визита помимо физикального обследования, оценивалась выраженность симптомов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для болей и метеоризма, количество дефекаций и консистенция каловых масс.

Во время первого и третьего визитов проводили общий и биохимический анализы крови, включавшие определение содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, уровня сывороточных трансаминаз, общего билирубина, общего белка, электролитов, креатинина и глюкозы; также выполнялись копрологические исследования.

Переносимость препарата оценивали как «отличную» (нет указаний на какие-либо побочные эффекты), «хорошую» (пациент сам не сообщает о побочных эффектах, но при тщательном расспросе выявляются нежелательные явления в виде незначительного вздутия живота), «удовлетворительную» (пациент сам сообщает о легких вздутиях живота или нежелательном учащении дефекаций), «неудовлетворительную» (пациент сообщает о непереносимости препарата, выражающиеся в виде аллергических реакций, значительного вздутия живота, диареи).

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование были включены 50 пациентов – 15 (30%) мужчин и 35 (70%) женщин в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст $(46,8 \pm 1,9)$ года). Группа А – 15 человек, все женщины, группа В – 35 человек (15 мужчин, 20 женщин).

У пациентов группы А ($n = 15$) имелись симптомы, удовлетворяющие диагностическим критериям функционального запора. У пациентов этой группы жалоб на боли в животе и метеоризм даже при длительных задержках опорожнения кишечника не отмечалось.

В группу В ($n = 35$) были объединены пациенты с СРК с запором (14 человек), дивертикулярной болезнью толстой кишки (9 человек), гипотиреозом (7 человек), сахарным диабетом 2 типа (5 человек). При сборе анамнеза у пациентов выявлены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия II функционального класса (у 7 пациентов – 20%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (у 9 – 25,7%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения (у 2 – 6%), дискинезия желчевыводящих путей (у 8 – 23%), желчнокаменная болезнь вне обострения (у 8 – 23%), хронический панкреатит вне обострения (у 3 – 9%).

По истечении 4 недель лечения флоролактом все пациенты группы А отмечали повышение частоты дефекаций: у 10 (67%) она стала чаще 3 раз в неделю, при этом у 7 (46,7%) – ежедневной. У всех пациентов кал сохранялся оформленным или полуоформленным, выделения кала плотной или жидкой консистенции не наблюдалось. Эффективная доза флоролакта у

этой группы пациентов 20 г в сутки. Также пациентами было отмечено, что одна доза 20 г лучше переносится и эффективнее, чем 2 дозы по 10 г (табл. 6).

По истечении 4 недель лечения флоролактом все пациенты группы В отметили учащение актов дефекации: у 21 (60%) большого она стала чаще 3 раз в неделю, у 15 (43%) – ежедневной. У 12 (34%) пациентов, у которых исходная частота дефекаций составляла 1 раз в 7–10 дней, на фоне терапии количество дефекаций увеличилось до 2–3 раз в неделю. У всех пациентов отмечалась нормализация консистенции фекалий. Эффективная доза флоролакта у этой группы пациентов составила 15–20 г (3–4 пакетика-саше) в сутки на один прием (табл. 7).

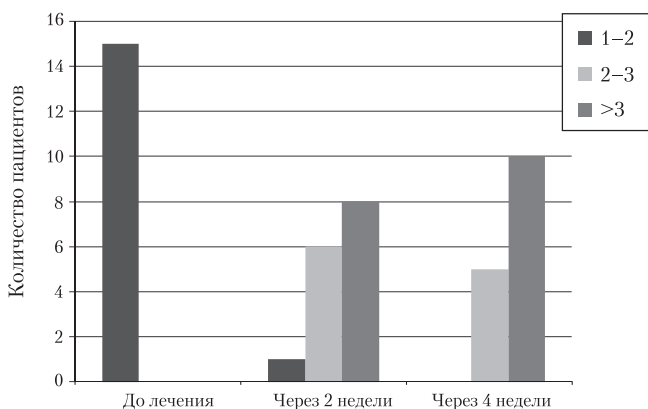
В среднем в обследованной группе пациентов ежедневный прием флоролакта привел к учащению стула с 1,5 до 7,5 раз в неделю.

По завершении 4-недельного курса приема флоролакта отмечено достоверное уменьшение выраженности болей, вздутий живота. До начала терапии в группе В 33 пациента (94,3%) отмечали наличие болевого синдрома, причем 5 (14,3%) человек оценивали интенсивность болевого синдрома по ВАШ больше 5 баллов. По завершении лечения 24 (68,6%) пациента отметили полное исчезновение абдоминальных болей, лишь у 2 больных (5,7%) сохранились боли в нижних отделах живота по субъективной оценке больше 5 баллов. Это были пациенты с синдромом раздраженного кишечника. Отмечена положительная динамика и в отношении оценки метеоризма. По завершении лечения у 62,6% пациентов вздутие, урчание, избыточное газовыделение прекратились (табл. 8).

Таблица 6. Характеристика изменений частоты дефекаций и консистенции кала у пациентов группы А (функциональный запор)

	В начале исследования (n = 15)	Через 2 недели (n = 15)	Через 4 недели (n = 15)
Количество дефекаций в неделю			
1–2	15 (100%)	1 (7%)	–
2–3	–	6 (40%)	5 (33%)
Более 3	–	8 (53%)	10 (67%)
Консистенция кала			
Жидкий	–	–	–
Полуоформленный	–	7 (47%)	9 (60%)
Оформленный	6 (40%)	8 (53%)	6 (40%)
Твердый	9 (60%)	–	–

Характеристика изменений частоты дефекаций у пациентов группы А (функциональный запор)
Количество дефекаций в неделю



Характеристика изменений консистенции кала у пациентов группы А (функциональный запор)
Консистенция кала

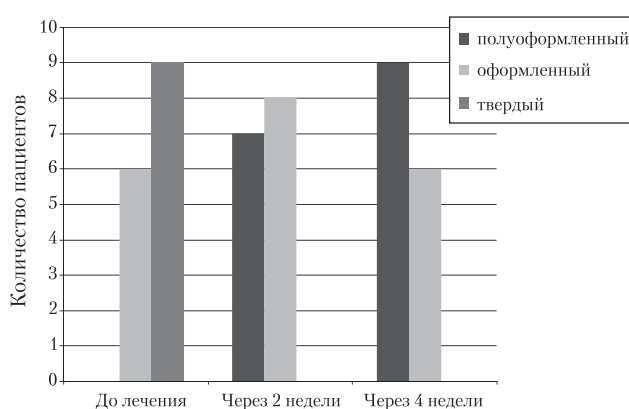
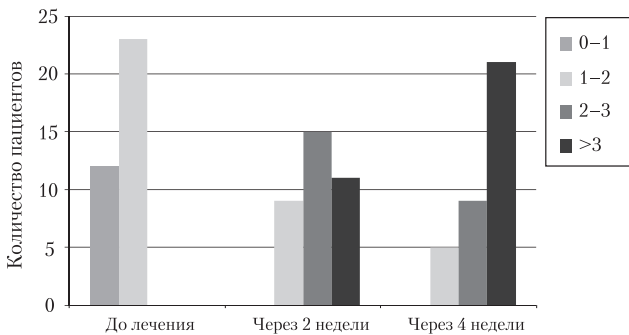


Таблица 7. Характеристика изменений частоты дефекаций и консистенции кала у пациентов группы В

	В начале исследования (n = 35)	Через 2 недели (n = 35)	Через 4 недели (n = 35)
Количество дефекаций в неделю			
0–1	12 (34%)	–	–
1–2	23 (66%)	9 (26%)	5 (14,3%)
2–3	–	15 (43%)	9 (25,7%)
Более 3	–	11 (31%)	21 (60%)
Консистенция кала			
Жидкий	–	–	–
Полуоформленный	–	17 (48,6%)	12 (34%)
Оформленный	4 (11%)	16 (45,7%)	23 (66%)
Твердый	31 (89%)	2 (5,7%)	–

Характеристика изменений частоты дефекаций у пациентов группы В (запор, вызванный органической патологией)
Количество дефекаций в неделю



Характеристика изменений консистенции кала у пациентов группы В (запор, вызванный органической патологией)
Консистенция кала

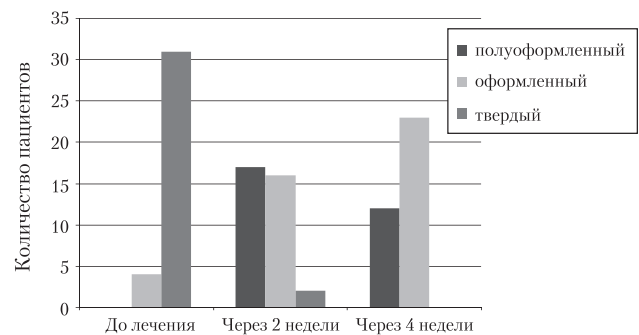
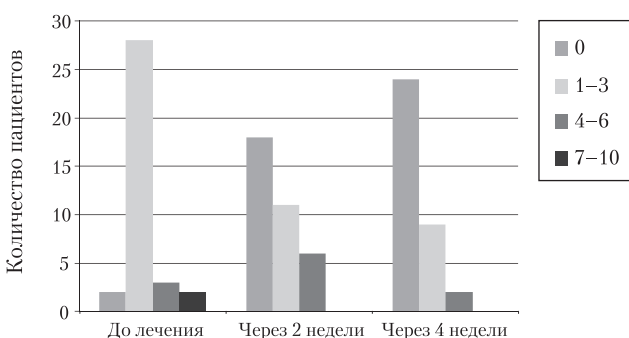


Таблица 8. Динамика оценки болевого абдоминального синдрома и метеоризма (ВАШ)

	В начале исследования (n = 35)	Через 2 недели (n = 35)	Через 4 недели (n = 35)
Оценка болевого синдрома			
0	2 (5,7%)	18 (51,4%)	24 (68,6%)
1–3	28 (80%)	11 (31,5%)	9 (25,7%)
4–6	3 (8,6%)	6 (17,1%)	2 (5,7%)
7–10	2 (5,7%)	–	–
Оценка метеоризма			
0	5 (14,3%)	17 (48,6%)	22 (62,9%)
1–3	9 (25,7%)	16 (45,7%)	13 (37,1%)
4–6	21 (60%)	2 (5,7%)	–
7–10	–	–	–

Динамика оценки болевого синдрома (ВАШ)



Динамика оценки метеоризма (ВАШ)

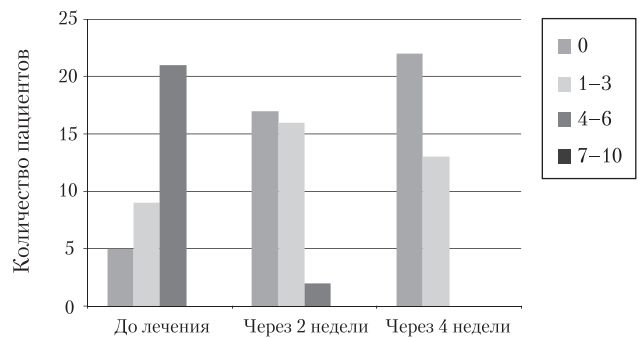
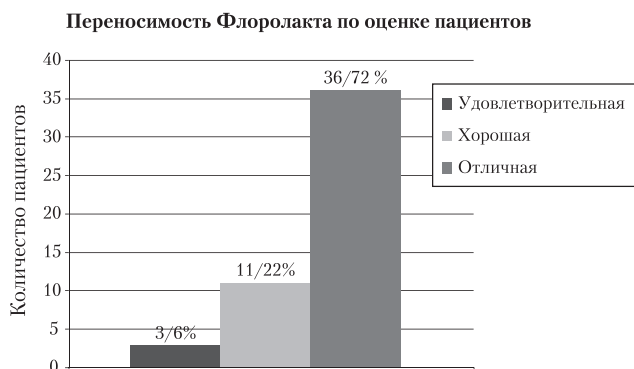


Таблица 9. Результаты копрологических исследований (абсолютное число – количество пациентов, у которых отмечался тот или иной показатель)

Показатель	Исходно		Через 4 недели лечения	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Коричневый цвет	50	100	50	100
Примесь слизи	39	78	2	4
Положительная реакция на кровь	0	0	0	0
Выявление лейкоцитов	11	22	0	0
Мышечные волокна:				
• множественные, сохранившие исчерченность	0	0	34	74
• единичные	40	80	12	26
• отсутствие	10	20	0	0
Нейтральный жир	0	0	0	0
Жирные кислоты:				
• в большом количестве	0	0	0	
• единичные	45	90	50	100
• отсутствие	5	10	0	0
Мыла:				
• в умеренном количестве	40	80	15	30
• единичные	10	20	35	70
Реакция:				
• нейтральная	2	4	24	48
• основная	28	56	7	14
• резко основная	20	40	0	0
• слабокислая	0	0	19	38

В ходе исследования не отмечено существенных изменений показателей общего и биохимического анализов крови, что свидетельствует, в частности, об отсутствии негативного влияния препарата на белковый и электролитный обмен, функциональное состояние печени и почек.

В табл. 9 представлены результаты копрологического исследования на момент включения в исследование в сравнении с данными, полученными через 4 недели терапии. Согласно результатам копрологического исследования существенно уменьшилось число больных, у которых была выявлена примесь слизи и мыл в кале, что служит косвенным свидетельством улучшения перистальтики толстой кишки и уменьшения раздражающих влияний на нее.



В целом подавляющее большинство больных отмечали отличную и хорошую переносимость препарата: 36 (72%) пациентов отметили переносимость приема флоролакта как «отличную», 11 (22%) – как «хорошую», 3 (6%) – как «удовлетворительную».

Выводы

Флоролакт – эффективное средство лечения больных с синдромом хронического запора различной этиологии. Его применение в течение 4 недель у подавляющего большинства пациентов сопровождается нормализацией частоты дефекации, улучшением консистенции кала, уменьшением болей в животе и вздутия.

Флоролакт характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов.

Эффективная послабляющая доза 15–20 г (3–4 пакетика-саше) в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. – М.: 4ТЕ: Арт, 2011. – 48 с.
2. Дорони А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. – М.: Грантъ, 2002. – 296 с.
3. Patiletal D.H. // Gut. – 1987. – Vol. 28. – P. 255–259.
4. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.C. et al. Functional food-science and gastrointestinal physiology and function // Br. J. Nutr. – 1998. – Vol. 80 (Suppl. 1). – P. 147–171.
5. Mäkeläinen H. et al. // Beneficial Microbes. – 2010. – Vol. 1, No. 2. – P. 139–148.