

## КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТИТОЛА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА (РЕЗУЛЬТАТЫ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЙ ПРОСПЕКТИВНОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ "OSMOAID")

Ардатская М. Д.<sup>1</sup>, Буторова Л. И.<sup>2</sup>, Григорьева Ю. В.<sup>3</sup>, Логинов В. А.<sup>4</sup>, Лощинина Ю. Н.<sup>5</sup>, Черемушкин С. В.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Москва, Россия)

<sup>3</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

<sup>4</sup> ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

<sup>5</sup> ФГБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития» Российской Федерации (Москва, Россия)

<sup>6</sup> ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

## CLINICAL-METABOLIC EFFICIENCY OF LACTITOL IN THE THERAPY OF CHRONIC CONSTIPATION (RESULTS OF THE NON-INTERVENTIONAL PROSPECTIVE OBSERVATION PROGRAM "OSMOAID")

Ardatskaya M. D.<sup>1</sup>, Butorova L. I.<sup>2</sup>, Grigorieva Yu. V.<sup>3</sup>, Loginov V. A.<sup>4</sup>, Loshchinina Yu. N.<sup>5</sup>, Cheremushkin S. V.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> FGBU DPO "Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation (Mocsov, Russia)

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education The First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation (Mocsov, Russia)

<sup>3</sup> Federal Clinical Hospital "Central Clinical Hospital with a Polyclinic" (Mocsov, Russia)

<sup>4</sup> FGBU "Polyclinic No. 2" of the Presidential Administration (Mocsov, Russia)

<sup>5</sup> FGBUZ "Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Economic Development" of the Russian Federation (Mocsov, Russia)

<sup>6</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry. A. I. Evdokimova of the Ministry of Health of Russia (Mocsov, Russia)

**Для цитирования:** Ардатская М. Д., Буторова Л. И., Григорьева Ю. В., Логинов В. А., Лощинина Ю. Н., Черемушкин С. В. Клинико-метаболическая эффективность лактитола в терапии хронического запора (результаты неинтервенционной проспективной наблюдательной программы "Osmoaid"). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 149–160.

**For citation:** Ardatskaya M. D., Butorova L. I., Grigorieva Yu. V., Loginov V. A., Loshchinina Yu. N., Cheremushkin S. V. Clinical-metabolic efficiency of lactitol in the therapy of chronic constipation (results of the non-interventional prospective observation program "Osmoaid"). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 149–160.

**Ардатская Мария Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор, кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ», профессор кафедры.

**Буторова Людмила Ивановна** — к.м.н., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, доцент кафедры

**Григорьева Юлия Васильевна** — к.м.н., отделение гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, зав. отделением.

**Логинов Владимир Алексеевич** — к.м.н., ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, врач-гастроэнтеролог

**Лощинина Юлия Николаевна** — к.м.н., ФГБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития» Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог

**Черемушкин Сергей Викторович** — к.м.н., ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, доцент кафедры. Главный терапевт Центральной дирекции здравоохранения ОАО «РЖД».

**Ardatskaya Maria Dmitrievna** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Gastroenterology, FGBU DPO "Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation", Professor of the Department.

**Butorova Lyudmila Ivanovna** — Candidate of Medical Science, MD, Department of Polyclinic Therapy of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education The First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor.

**Grigoryeva Julia Vasilievna** — Candidate of Medical Science, MD, Department of Gastroenterology, Federal Clinical Hospital "Central Clinical Hospital with a Polyclinic", Administration of the President of the Russian Federation, Head of the Department of Gastroenterology.

**Loginov Vladimir Alekseevich** — Candidate of Medical Science, MD, FGBU "Polyclinic No. 2" of the Presidential Administration, gastroenterologist.

**Loshchinina Yulia Nikolaevna** — MD, FGBUZ "Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Economic Development" of the Russian Federation, gastroenterologist.

**Cheremushkin Sergey Viktorovich** — Candidate of Medical Science, MD, Moscow State University of Medicine and Dentistry. A. I. Evdokimova of the Ministry of Health of Russia, the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Associate Professor of the Department. Chief Therapist of the Central Directorate of Health of JSCo "Russian Railways".

**Ардатская Мария Дмитриевна**  
Ardatskaya Maria D.  
ma@uni-med.ru

На сегодняшний день хронический запор (ХЗ) является важнейшей глобальной медико-социальной проблемой. Симптомом запора, такие как уменьшение количества дефекаций в единицу времени, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота встречаются у 20% взрослого населения РФ, возрастая параллельно увеличению возраста пациентов [1]. Распространенность ХЗ у взрослого населения города Москвы составляет в среднем 16,5% [2].

Качество жизни пациентов, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [3, 4].

Достаточно часто под термином «запор» врачи и пациенты подразумевают различные симптомы. По мнению большинства (46%) врачей общей практики, запор – это урежение актов дефекации; по мнению пациентов, запор – это не только урежение дефекации, но целый комплекс симптомов, включающих в себя изменение консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный стул), чувство неполного опорожнения кишечника, а также необходимость в избыточном натуживании для совершения дефекации [5, 6, 7].

Согласно причине развития запор подразделяется на:

- первичный запор (функциональный/идиопатический) – возникает в результате нарушения функций толстой кишки и аноректальной области при отсутствии связи его с известными генетическими, структурными и органическими изменениями кишечника;
- вторичный запор (запор как симптом), который обусловлен различными заболеваниями или метаболическими нарушениями (механическое препятствие прохождению каловых масс, неврологические заболевания, эндокринные заболевания, психические расстройства, системные заболевания соединительной ткани, особенности питания, прием медикаментов и др.) [8].

Унифицированная дефиниция ХЗ функционального генеза предложена Римским консенсусом в 1992 году и к настоящему времени значительно эволюционировала, претерпев несколько пересмотров [9]. Последний пересмотр Римских критериев предполагает постановку диагноза ХЗ по совокупности признаков [10].

Согласно Римским критериям III пересмотра, для постановки диагноза функционального запора необходимо появление за 6 месяцев и наличие на протяжении 3 месяцев, предшествующих постановке диагноза, не менее двух симптомов из нижеперечисленных:

- натуживание при акте дефекации по меньшей мере в четверти всех дефекаций;
- стул твердый или фрагментированный по меньшей мере в 25% дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения кишечника во время 25% дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции в 25% дефекаций;

- необходимость мануальных манипуляций для осуществления дефекации в 25% дефекаций;
- менее трех дефекаций в неделю;
- жидкий стул только после приема слабительных;
- нет достаточных критериев для постановки диагноза СРК.

Римские критерии IV пересмотра оставили указанные признаки функционального запора практически без изменений, лишь добавив, что при оценке консистенции стула (2-й признак) следует ориентироваться на Бристольскую Шкалу Формы Стула (Bristol Stool Form Scale), в которой запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») [10].

Этапы диагностики функционального запора включают [11]: 1. клиническое обследование, 2. непосредственное обследование, 3. инструментальные исследования (при отсутствии улучшения на фоне лечения (включая изменение образа жизни, применение слабительных средств и энтерокинетики); при наличии «симптомов тревоги».

Среди инструментальных методов используются рентгенологический метод определения времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркеров) – для верификации преимущественного патофизиологического механизма развития запора (уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)); тест изгнания баллона для установления диссинергии мышц тазового дна (уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)), аноректальная манометрия – для проведения диффдиагностики между нарушением эвакуации, гипо- и гиперчувствительностью аноректальной области, болезнью Гиршпрунга (уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)), дефекография – для изучения анатомических особенностей и структурных нарушений аноректальной области (уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)), электромиография сфинктеров – для диагностики структурных и функциональных нарушений (уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)), колоноскопия – при наличии симптомов тревоги (уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)). В дальнейшем в алгоритм обследования могут быть включены обзорная рентгенография брюшной полости, компьютерная томография, динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) таза.

Таким образом, постановка диагноза основывается в первую очередь на анализе клинко-анамнестических данных, физикальном обследовании при отсутствии «красных флагов тревоги», при этом использование специальных методов исследования необходимо проводить только у отдельных больных.

Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов

с хроническим запором (11) основными принципами лечения запора являются:

- правильный рацион питания с включением пищевых волокон (отруби) и полноценный водный баланс (Уровень убедительности рекомендаций – С, (уровень достоверности доказательств – 3); при недостаточной эффективности диетических мер рекомендуется применение псиллиума (Уровень убедительности рекомендаций – В, (уровень достоверности доказательств – 2));
- назначение слабительных средств; в качестве препаратов первой линии рекомендуются осмотические слабительные: *макрогол* (полиэтиленгликоль, ПЭГ), *лактоулоза* и *лактитол*; (Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1). В качестве препаратов второй линии рекомендуют стимулирующие слабительные. Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2));
- назначение при недостаточной эффективности модуляторов моторики кишечника (рекомендуется использовать прокинетики из группы агонистов 5-НТ4-рецепторов (Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1));
- при отсутствии эффекта от терапии – хирургическое лечение (Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)).

Как видно, в качестве препаратов первой линии рекомендуются «осмотические» средства. Их действие не связано с измененной чувствительностью рецепторов, более того, при их применении чувствительность рецепторов восстанавливается [12].

Однако представители этой группы не однозначны. «Старые» спиртовые и солевые осмотические средства потеряли актуальность использования в связи с их побочными эффектами: спирты с относительно короткой цепью, из 3–6 углеродных атомов (сорбитол, маннитол, глицерин) и солевые слабительные действуют на уровне тонкой кишки и способствуют выделению в ее просвет большого количества жидкости, что сопровождается разжижением кала, часто до степени диареи. Кроме того, солевые слабительные действуют быстро (в течение 2-х часов), но не пригодны для длительного лечения (выражены нарушения водно-электролитного баланса).

На первый план вышли *макрогол* (полиэтиленгликоль, ПЭГ), *лактоулоза* и *лактитол*. *Макрогол 4000* [13] – не всасывается, не метаболизируется, образует дополнительные водородные связи в просвете кишки, благодаря чему увеличивается объем кишечного содержимого, размягчается консистенция, формируется позыв к стулу. Однако данный препарат лишен пребиотического эффекта и поэтому уступает в эффективности слабительным средствам, оказывающим положительное воздействие на микрофлору кишечника и повышающим ее метаболическую активность [14, 15].

В связи с этим в Резолюции Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний

желудочно-кишечного тракта, отмечено: «Развитие функциональных запоров тесно связано с нарушением моторики кишечника. Значительный вклад в ее регуляцию вносит микрофлора толстой кишки, способствующая увеличению объема кишечного содержимого и выработке различных метаболитов, в первую очередь, короткоцепочных жирных кислот (КЖК). Поэтому в схему лечения ФЗ должны включаться препараты с комплексным механизмом действия, оказывающие нормализующее влияние как на моторику кишечника, так и на состав и функции кишечной микрофлоры» [16].

К таким средствам относятся препараты *лактоулозы* (синтетический дисахарид) и *лактитола* (производное дисахарида (имеет ОН-группу)), которые не всасываются в тонкой кишке, и расщепляются с помощью сахаролитической флоры до короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК), что приводит к реализации осмотического эффекта и увеличению биомассы индигенной флоры.

*Лактулоза* (β-галактозидо-фруктоза) является самым известным представителем группы невсасывающихся дисахаридов и используется в клинической практике с 1960 года [18]. К настоящему времени данный препарат широко распространен и имеет хорошую доказательную базу при лечении ХЗ, однако его использование нередко сопряжено с риском развития побочных явлений, которые наиболее часто представлены метеоризмом и ассоциированным с ним кишечными коликами [17, 19].

Более современный представитель *лактитол* (β-галактозидо-сорбитол) (*Экспортал*) используется в клинической практике с 1987 года [17, 18]. К настоящему времени эффективность *лактитола* в терапии ХЗ была продемонстрирована в многочисленных международных и российских клинических исследованиях различного дизайна как во взрослой, так и педиатрической популяции [17, 20].

Осмотическими свойствами *лактитола* (как и *лактоулозы*) обладают продукты его метаболизма, которые образуются в толстой кишке под воздействием ферментативного расщепления облигатной флоры с образованием короткоцепочных жирных кислот, углекислого газа и воды. Эти компоненты метаболизма *лактитола* не всасываются и повышают осмотическое давление, увеличивая объем кишечного содержимого за счет увеличения биомассы. Также известны энергетический, противовоспалительный, антиканцерогенный и другие эффекты короткоцепочечных жирных кислот [17] (рис. 1).

В большинстве сравнительных исследований с активным контролем, было продемонстрировано, что *лактитол* существенно выигрывает благоприятным профилем безопасности относительно *лактоулозы* [17, 20, 21], обладает более выраженными пребиотическими свойствами по сравнению с *лактоулозой*, стимулирует продукцию КЖК, повышает количество *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, способствует регрессу эндотоксемии [17, 14, 21], а также приводит к повышению приверженности терапии [17, 21, 23].

С октября 2016 по сентябрь 2017 г. впервые в России было проведено многоцентровое проспективное сравнительное исследование эффективности

**Рисунок 1.**  
Механизм слабительного действия *лактитола* (по О. Н. Минушкину, 2013 (14) с изменениями и дополнениями (17))



*лактитола* и *лактоулозы* в рамках неинтервенционной проспективной наблюдательной программы «OsmoAid»: Изучение амбулаторной практики эффективности применения осмотических слабительных лекарственных средств у взрослых пациентов с хроническим запором. Программа одобрена Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических

исследований 30.09.16 (Выписка из Протокола заседания Комитета от 20.10.16). До проведения всех процедур наблюдательной программы получено информированное согласие пациента, и выполнена оценка соответствия пациента критериям включения/невключения. Программа не предусматривала дополнительного инструментального обследования пациента.

### Критерии включения в программу

- Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–60 лет.
- Наличие подтвержденного функционального запора.
- Решение врача назначить осмотический слабительный препарат, содержащий *лактитол* или *лактоулозу*.
- Добровольное согласие пациента на участие в программе.

### Критерии не включения в программу

- Возраст младше 18 лет и старше 60 лет.
- Индивидуальная непереносимость *лактитола*, *лактоулозы*, *галактозы* и/или *фруктозы*.
- Кишечная непроходимость, ректальные кровотечения.
- Коло-, илеостома.
- Отказ в подписании формы информированного согласия.

### Основные оцениваемые параметры

- Оценка частоты, консистенции стула и динамики симптомов на основании опросника пациента.
- Оценка результатов исследования содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале.
- Оценка переносимости и безопасности лекарственных препаратов на основании регистрации нежелательных реакций на лекарственные препараты.

**Таблица 1.**  
Основные симптомы заболевания (n = 100)

Менее трех дефекаций в неделю	100 (100%)
Стул твердый или фрагментированный по меньшей мере в 25% дефекаций	53 (53%)
Ощущение неполного опорожнения кишечника во время 25% дефекаций	46 (46%)
Ощущение аноректальной обструкции в 25% дефекаций	22 (22%)
Натуживание при акте дефекации по меньшей мере в четверти всех дефекаций	81 (81%)
Физические усилия для облегчения дефекации (необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, мануальной поддержки тазового дна и др., при более чем 25% дефекаций)	45 (45%)
Жидкий стул только после приема слабительных	63 (63%)
Нет достаточных критериев для постановки диагноза СРК	50 (50%)

В исследование включено 100 пациентов – 22 мужчины (22%) и 78 женщин (78%). Средний возраст мужчин был достоверно выше  $45,6 \pm 2,62$  года vs.  $39,5 \pm 1,31$  лет у женщин ( $p = 0,034$ ).

Продолжительность заболевания составила в среднем  $8,07 \pm 0,51$  лет (медиана = 7,00 лет). Сопутствующие заболевания встречались у 29/100 пациентов (29%). Сопутствующую терапию получали 23/100 (23%) пациента. Хирургические вмешательства, в том числе гинекологические и урологические, были выполнены 18/100 пациентам (18%).

У части больных была выявлена сопутствующая патология (сердечно-сосудистая 18/18%), органов пищеварения (11/11%), заболевания почек половой сферы (5/5%), эндокринная и другая (4/4%), но в момент исследования, препаратов, влияющих на моторику кишечника, они не получали.

Патология аноректальной области была представлена геморроем (60/60%), анальной трещиной (5/5%), ректоцеле (7/7%).

Частота выявления основных симптомов хронического запора у включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Для установления диагноза учитывались Римские критерии III–IV пересмотра (2006, 2016 гг.).

Большинство пациентов (70/70%) следовали рекомендациям по изменению образа жизни и диетическим мероприятиям (повышение физической активности, потребление значительного объема

жидкости, включение в пищевой рацион пищевых волокон (в частности, пищевых отрубей) или псиллиума (оболочки семян подорожника овального)), однако, без значимого клинического эффекта.

Терапия препаратами *лактитола* или *лактолозы* была назначена в равных долях: 50 пациентов принимали *лактитол*, 50 – *лактолозу*. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от эффекта допускалась коррекция дозы препарата: от 10 до 40 г *лактитола*, от 30 до 60 мл *лактолозы*. Период лечения составил 45 дней. Промежуточный между визитами контроль осуществлялся посредством телефонного звонка (3 день и по необходимости).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных STATGRAPHICS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ( $M \pm m$  для  $p < 0,05$ ). Для сравнения средних показателей между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Для получения количественной оценки характера и достоверности полученных данных рассчитывали множественный коэффициент детерминации  $R^2$ .

## Результаты исследования

Больные основной группы ( $n = 50$ ) исходно (табл. 2) предъявляли жалобы на изменение частоты дефекаций (менее 3 раз в неделю) в 100% случаев, боли в животе различной интенсивности и локализации – 24 человека (48%), изменение формы и консистенции стула (оцениваемые по Бристольской шкале (БШ)) 45 (90%). Натуживание при акте дефекации отметили 49 (98%), чувство неполного опорожнения и ощущение препятствия при дефекации – 42 (84%) и 46 (92%) пациентов соответственно. Прибегали к специфическим манипуляциям для облегчения дефекаций 5 человек (10%). Патологические примеси (слизь) выявлялись у 8 пациентов (16%).

На фоне 45-дневного курса лечения препаратом *лактитола* «Экспортал» (табл. 2) пациенты отмечали значительное улучшение состояния: частота дефекаций нормализовалась или имела тенденцию к нормализации у 47 человек из 50 (94%), боли уменьшились или исчезли у 21 человека из 24 (87,5%). Стул стал оформленным, мягким (3–4 тип по БШ) у 31 больного из 50 (62%), только у 3 (6%) пациентов сохранился твердый кал. Чувство неполного опорожнения уменьшилось или исчезло у 41 человека (97,6%), отсутствие или уменьшение интенсивности натуживания при акте дефекации отметили 48 больных из 49 (98%). Сила потуг при дефекации не изменилась у 1 человека из 49 (2%). Отсутствие ощущения препятствия при дефекации отметили 40 человек из 50 (80%), продолжил изредка прибегать к специфическим манипуляциям для облегчения дефекаций 1 пациент из 50 (2%).

Патологические примеси (слизь) исчезли у 6 человек.

Необходимо отметить, что у 20 (40%) пациентов эффективная доза *лактитола* (экспортала) составила 10 г, у 24 (48%) пациентов – 20 г, у 6 (12%) пациентов – 40 г.

Метеоризм исходно отмечался у 10 пациентов (20%), появился к 3 дню лечения (по результатам опроса по телефону) еще у 13 пациентов (26%), в большинстве случаев – слабой и умеренной интенсивности, что не потребовало корректировки дозы и отказа от лечения. К концу терапии отсутствие метеоризма констатировано у 18 пациентов из 23 (78,3%), отмечавших его в начале и в процессе лечения, у 5 человек метеоризм до конца не купирован.

Больные группы сравнения ( $n = 50$ ), получавшие препарат *лактолозы*, исходно (табл. 3) также предъявляли жалобы на изменение частоты дефекаций (менее 3 раз в неделю) в 100% случаев, боли в животе различной интенсивности и локализации (26 человек из 50 (52%)), изменение формы и консистенции стула (оцениваемые по Бристольской шкале (БШ)) 46 человек из 50 (92%). Натуживание при акте дефекации отметили 47 из 50 (94%), чувство неполного опорожнения и ощущение препятствия при дефекации – 35 (70%) и 39 (78%) пациентов соответственно. Прибегали к специфическим манипуляциям для облегчения дефекаций 9 человек из 50 (18%). Патологические примеси (слизь) выявлялись у 4 пациентов (8%).

**Таблица 2.**  
Динамика клинических симптомов у больных с ХЗ до и после лечения препаратом «Экспортал»

**Примечание:**

\*  $p < 0,05$  – при сравнении показателей на фоне лечения Э и Л.

Параметры	До лечения (N=50)	После лечения (где n – количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		Не изменились	Уменьшились	Исчезли
<b>Частота стула менее 3 раз в неделю</b>	50 (100%)	3/50 (6%)	23/50 (46%)	24/50 (48%)
<b>Боли в животе:</b>	<b>24 (48,0%)</b>			
• Разлитые	5 (10,0%)			
• Внизу живота	14 (28,0%)	3/24 (12,5%)	5/24 (20,8%)	16/24 (66,7%)
• В правой подвздошной области	2 (4,0%)			
• В левой подвздошной области	3 (6,0%)			
<b>Натуживание при акте дефекации</b>	<b>49 (98,0%)</b>			
• Слабое	8 (16%)	1/49 (2,0%)	10/49 (20,4%)	38/49 (77,6%)
• Умеренное	25 (50,0%)			
• Сильное	16 (32%)			
<b>Чувство неполного опорожнения</b>	<b>42 (84,0%)</b>			
• Слабое	5 (10%)	1/42 (2,4%)	5/42 (11,9%)	36/42 (85,7%)
• Умеренное	22 (44%)			
• Сильное	15 (30%)			
<b>Консистенция кала:</b>	—			
Жидкий (7 тип БШ)	1 (2,0%)		4 (8,0%)	
Кашицеобразный (6 тип)	1 (2,0%)		10 (20,0%)	
Мягкие шарики с ровными краями (5 тип)	1 (2,0%)		2 (4%)	
Оформленный, мягкий (3–4 тип)	2 (4,0%)		31 (62,0%)	
Комковатый, твердый (1–2 тип)	45 (90,0%)		3 (6,0%)	
<b>Ощущение препятствия или затруднения при совершении дефекации</b>	Нет – 4 (8,0%) Слабые – 10 (20,0%) Умеренные – 23 (46,0%) Сильные – 13 (26,0%)		Нет – 40 (80,0%) Слабые – 10 (20,0%) Умеренные – 0 (0,0%) Сильные – 0 (0,0%)	
<b>Необходимость специфических манипуляций для облегчения дефекаций</b>	Нет – 45 (90,0%) Слабые – 4 (8,0%) Умеренные – 1 (2,0%)		Нет – 49 (98,0%) Слабые – 1 (2,0%) Умеренные – 0 (0,0%)	
<b>Примеси в кале (слизь, непереваренные фрагменты пищи)</b>	8 (16,0%)		2/8 (25,0%)	
<b>Метеоризм</b>	<b>23 (46,0%)</b>			
Исходно	10 (20,0%)	5/23 (21,7%)*	6/23 (26,1%)	12/23 (52,2%)
К 3 дню лечения	13 (26,0%)			Суммарно 18/23 (78,3%)*

На фоне 45-дневного курса лечения препаратом *лактолозы* (табл. 3) пациенты также отмечали положительные сдвиги в клинической симптоматике: частота дефекаций нормализовалась или имела тенденцию к нормализации у 45 человек из 50 (90%), боли уменьшились или исчезли у 20 человек из 26 (77%). Стул стал оформленным, мягким (3–4 тип по БШ) у 34 больных из 50 (68%), у 5 (10%) пациентов сохранился твердый кал, у 5 (10%) пациентов отмечались эпизоды диареи). Чувство неполного опорожнения уменьшилось или исчезло у 32 человек из 35 (91,4%), отсутствие или уменьшение интенсивности натуживания при акте дефекации отметили 46 больных из 47 (97,9%). Сила потуг при дефекации не изменилась у 1 человека из 47 (2,1%). Отсутствие ощущения препятствия при дефекации отметили 40 человек из 50 (80%), продолжал изредка прибегать к специфическим манипуляциям для облегчения дефекаций 1 пациент из 50 (2%). Патологические примеси (слизь) исчезли у 3 человек.

У 1 (2%) пациента эффективная доза *лактолозы* составила 20 мл, у 23 (46%) пациентов – 30 мл, у 20 (40%) пациентов – 40–50 мл, у 6 (12%) пациентов – более 50 мл/сутки.

\* К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>) с изомерами относят уксусную (C<sub>2</sub>), пропионовую (C<sub>3</sub>), изомаляную (изоC<sub>4</sub>), масляную (C<sub>4</sub>), изовалериановую (изоC<sub>5</sub>), валериановую (C<sub>5</sub>), изокапроновую (изоC<sub>6</sub>) и капроновую (C<sub>6</sub>) кислоты.

Метеоризм исходно отмечался у 9 пациентов (18%), появился к 3 дню лечения (по результатам опроса по телефону) еще у 22 пациентов (44%) (в связи с выраженным метеоризмом потребовалась корректировка дозы 7 пациентам (доза *лактолозы* была уменьшена)) без отказа от лечения. К концу терапии отсутствие или уменьшение выраженности метеоризма констатировано у 18 пациентов из 31 (58,1%), у 13 человек из 31 (41,9%) метеоризм до конца не купирован.

Методом ГЖХ-анализа было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале у больных с хроническими запорами представлены в таблице 4, из которой видно, что исходно отмечается снижение абсолютного содержания кислот более, чем в 3 раза (с  $10,51 \pm 2,50$  мг/г до  $3,54 \pm 2,93$  мг/г). При этом, снижение суммарного количества C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> кислот происходит за счет снижения абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот.

Результаты изучения профилей C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> (то есть относительного содержания отдельной кислоты

Параметры	До лечения (N=50)	После лечения (где n = количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		Не изменились	Уменьшились	Исчезли
<b>Частота стула менее 3 раз в неделю</b>	50 (100%)	5/50 (10%)	26/50 (52%)	19/50 (38%)
<b>Боли в животе:</b>	<b>26 (52,0%)</b>			
• Разлитые	9 (18,0%)			12/26 (46,2%)
• Внизу живота	13 (26,0%)	6/26 (23,1%)	8/26 (30,8%)	
• В правой подвздошной области	1 (2,0%)			
• В правой подвздошной области	4 (8,0%)			
<b>Натуживание при акте дефекации</b>	<b>47 (94,0%)</b>			
• Слабое	13 (26%)	1/47 (2,1%)	10/47 (21,3%)	36/47 (76,6%)
• Умеренное	22 (44%)			
• Сильное	12 (24%)			
<b>Чувство неполного опорожнения</b>	<b>35 (70,0%)</b>			
• Слабое	8 (16%)	3/35 (8,6%)	4/35 (11,4%)	28/35 (80,0%)
• Умеренное	14 (28%)			
• Сильное	13 (26%)			
<b>Консистенция кала:</b>				
Жидкий (7 тип БШ)	—		2 (4%)	
Кашицеобразный(6 тип)	—		3 (6,0%)	
Мягкие шарики с ровными краями (5 тип)	—		6 (12,0%)	
Оформленный, мягкий (3-4 тип)	4 (8,0%)		34 (68,0%)	
Комковатый, твердый (1-2 тип)	46 (92,0%)		5 (10,0%)	
<b>Ощущение препятствия или затруднения при совершении дефекации</b>	Нет – 11 (22,0%) Слабые – 16 (32,0%) Умеренные – 20 (40,0%) Сильные – 3 (6,0%)		Нет – 40 (80,0%) Слабые – 9 (18,0%) Умеренные – 1 (2,0%) Сильные – 0 (0,0%)	
<b>Необходимость специфических манипуляций для облегчения дефекаций</b>	Нет – 41 (82,0%) Слабые – 7 (14,0%) Умеренные – 2 (4,0%)		Нет – 49 (98,0%) Слабые – 1 (2,0%) Умеренные – 0 (0,0%)	
<b>Примеси в кале (слизь, непереваренные фрагменты пищи)</b>	4 (8,0%)		1/4 (25,0%)	
<b>Метеоризм</b>	<b>31 (62,0%)</b>			
Исходно	9 (18%)	13/31 (41,9%)	10/31(32,3%)	8/31 (25,8%)
К 3 дню лечения	22 (44%)		суммарно 18/31 (58,1%)	

**Таблица 3.**  
Динамика клинических симптомов у больных с ХЗ до и после лечения препаратом «Лактулоза»

в суммарном содержании C2-C4 кислот:  $r_{Sp} = Sp / (C2 + C3 + C4)$ , вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и рассчитанных значений Анаэробных Индексов”, отображающих окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, у больных с ХЗ на фоне лечения представлены также в таблице 4. При расчете профилей кислот у всей группы пациентов ФЗ (N = 100) значимых изменений в относительном их содержании по сравнению с нормальными показателями выявлено не было.

Однако, как видно из таблицы, у больных ФЗ при детальном анализе можно выделить 2 типа изменения профиля КЖК: при 1-м типе наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты, при 2-м типе – повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот (по сравнению с группой здоровых лиц).

Значения АИ отклонены либо в область слабо отрицательных значений (АИ = -0,443 ед.- при 1-м типе), либо в область резко отрицательных значений (АИ = -0,798 ед.- при 2-м типе).

Из таблицы также видно, что у больных ХЗ (при обоих типах) отмечается повышение уровня изокислот.

После проведенного курса лечения у больных с 1 типом изменений, получающих *лактитол* «Экспортал» и *лактозу*, отмечается повышение абсолютного содержания кислот (более выраженное у *Экспортала*, чем у *лактозы*: до  $9,21 \pm 1,84$  мг/г и  $7,62 \pm 1,91$  мг/г соответственно). Отмечено выраженное повышение абсолютной концентрации масляной кислоты у пациентов, получающих *лактитол* (*Экспортал*) до  $1,81 \pm 0,31$  мг/г (при приеме *лактозы* до  $0,99 \pm 0,28$  мг/г) ( $p < 0,05$ ).

В профиле кислот на фоне лечения выявлено снижение доли уксусной кислоты (в обоих случаях) при повышении долей пропионовой (при приеме *лактозы* отмечается более значимое повышение до  $0,199 + 0,007$  ед.) и масляной кислот (при приеме *лактитола* происходит значимое увеличение относительного содержания до  $0,188 \pm 0,011$  ед.).

Значения окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды отклоняются в область нормальных значений (с -0,443(±0,022) ед. исходно, до -0,589(±0,034) ед.- *лактитол*, -0,536(±0,028) ед.- *лактоза*). Более значимая динамика показателя отмечена в группе пациентов, получающих *лактитол*.

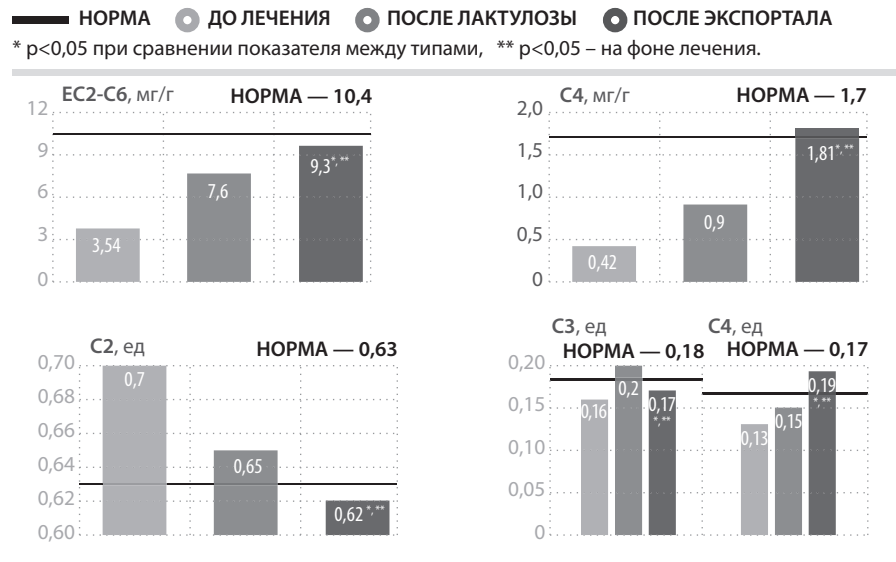
\*\* АИ = отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты.

**Таблица 4.**  
Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), абсолютного и относительного содержания С2-С4 кислот; isoСп в кале у больных ФЗ исходно и на фоне проводимой терапии.

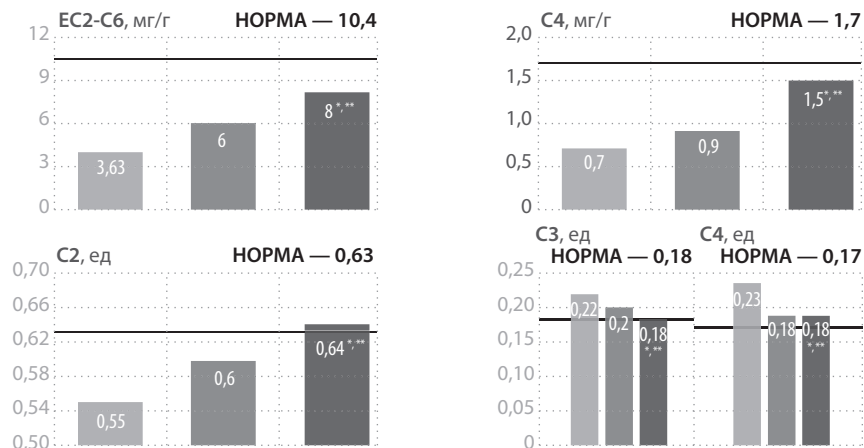
Группы больных	Мг/г ед	Сумма (С2-С6) мг/г	уксусная к-та (С2)	пропионовая к-та (С3)	масляная к-та (С4)	isoСп ед	Анаэробный индекс (АИ) ед
<b>норма</b>	Абс (мг/г)	10,51±2,50	5,88±1,22	1,79±0,95	1,75±0,85	0,136±0,015	-0,576 (±0,012)
	Отн (ед)	1	0,634±0,012	0,189±0,004	0,176±0,004	0,013±0,005	
<b>ФЗ (N=100)</b>	Абс	3,54±2,93*	1,92±1,38*	0,54±0,33*	0,57±0,32*	0,354±0,099*	-0,621 (±0,162)
	Отн	1	0,630±0,087	0,183±0,047	0,187±0,068	0,123±0,064*	
<b>ФЗ 1 тип (n<sub>1</sub>=50)</b>	Абс	3,45±1,92*	2,08±0,67*	0,47±0,21*	0,42±0,20*	0,339±0,062*	-0,443 (±0,022)*
	Отн	1	0,697±0,025*,**	0,162±0,016*,**	0,141±0,012*,**	0,128±0,025*	
<b>ФЗ 1 тип (Э) (n<sub>3</sub>=25)</b>	Абс	9,21±1,84**	5,66±1,06**	1,65±0,83**	1,81±0,31**,***	0,121±0,016**	-0,589 (±0,034)**
	Отн	1	0,629±0,012**,***	0,183±0,005**	0,188±0,011**,***	0,014±0,008**	
<b>ФЗ 1 тип (Л) (n<sub>4</sub>=25)</b>	Абс	7,62±1,91**	4,81±1,01**	1,52±0,83**	0,99±0,28**,***	0,159±0,022*	-0,536 (±0,028)**
	Отн	1	0,651±0,019**,***	0,199±0,007**	0,150±0,009**,***	0,043±0,014**,***	
<b>ФЗ 2 тип (n<sub>2</sub>=50)</b>	Абс	3,63±1,99*	1,76±0,64*	0,61±0,24*	0,70±0,22*	0,354±0,052*	-0,798 (±0,031)*
	Отн	1	0,556±0,015**,**	0,212±0,013*,**	0,232±0,021*,**	0,119±0,024*	
<b>ФЗ 2 тип (Э) (n<sub>5</sub>=25)</b>	Абс	7,97±1,52**	4,95±1,02**	1,39±0,83	1,47±0,68**,***	0,147±0,022*,***	-0,575 (±0,024)**
	Отн	1	0,635±0,011*	0,179±0,009**,***	0,186±0,010**	0,025±0,009*,**	
<b>ФЗ 2 тип (Л) (n<sub>6</sub>=25)</b>	Абс	6,01±0,80**,***	3,59±1,00*,**	1,16±0,83	0,89±0,43*,***	0,223±0,031*,**,*	-0,615 (±0,025)*,**
	Отн	1	0,619±0,016**	0,200±0,010*,***	0,181±0,007**	0,055±0,025*,**,*	

**Примечание:**  
\*p < 0,05 – по сравнению с нормой, \*\* p < 0,05 между типами, \*\*\* p < 0,05 – на фоне лечения.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), абсолютного и относительного содержания С2-С4 кислот у больных ФЗ исходно и на фоне проводимой терапии (1 тип)



Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), абсолютного и относительного содержания С2-С4 кислот у больных ФЗ исходно и на фоне проводимой терапии (2 тип)





У пациентов обеих групп на фоне лечения отмечается снижение суммарного относительного содержания изокислот. При этом, более выраженное снижение показателя отмечено в группе *лактитола* (*Экспортал*).

После проведенного курса лечения у больных со 2 типом изменений, получающих *лактитол* «*Экспортал*» и *лактозу*, также отмечается повышение абсолютного содержания кислот, более выраженное у *Экспортала* (до  $7,97 \pm 1,52$  мг/г и  $6,01 \pm 0,80$  мг/г соответственно). Также отмечено выраженное повышение абсолютной концентрации масляной кислоты у пациентов, получающих *лактитол* (*Экспортал*) до  $1,47 \pm 0,68$  мг/г (при приеме *лактозы* до  $0,89 \pm 0,43$  мг/г) ( $p < 0,05$ ).

В профиле кислот на фоне лечения *лактитолом* (*Экспортал*) отмечена нормализация относительно содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот ( $0,635 \pm 0,011$  ед.,  $0,179 \pm 0,009$  ед.,  $0,186 \pm 0,010$  ед. соответственно). В группе пациентов, получающих *лактозу*, также отмечено восстановление удельного содержания уксусной и масляной кислот, отмечена тенденция к снижению относительного

содержания пропионовой кислоты (однако ее значения остаются повышенными по отношению к нормальным показателям: до  $0,200 \pm 0,010$  ед.)

Значения окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды отклоняются в область нормальных значений (с  $-0,798 (\pm 0,031)$  ед. исходно, до  $-0,575 (\pm 0,024)$  ед. – *лактитол*,  $-0,615 (\pm 0,025)$  ед. – *лактоза*). Более значимая динамика показателя также отмечена в группе пациентов, получающих *лактитол*.

У пациентов обеих групп со 2-м типом на фоне лечения препаратами *лактитола* и *лактозы* также отмечается снижение суммарного относительного содержания изокислот. При этом, более выраженное снижение показателя отмечено в группе *лактитола*.

Переносимость препаратов была хорошей. Нежелательных реакций отмечено не было. Как было отмечено выше, метеоризм у пациентов обеих групп выявлялся исходно и/или в процессе лечения, однако в группе *лактитола* (*Экспортал*) его частота в конце приема была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получающих *лактозу*.

## Обсуждение полученных результатов

В ходе исследования была установлена сопоставимая клиническая эффективность *лактитола* и *лактозы*, с более выраженной положительной динамикой в отношении *восстановления частоты стула, уменьшения чувства неполного опорожнения, купирования боли на фоне приема Экспортала*, что согласуется с результатами метаанализа, представленного зарубежными авторами Maudeo A. 2010 [17, 21].

Как было отмечено выше, механизм действия невсасывающихся дисахаридов (*лактозы* и *лактитола*) схож и основан на их ферментативном расщеплении под влиянием лактазпродуцирующих бактерий и сахаролитических анаэробов толстой кишки на органические кислоты, обладающие низкой молекулярной массой (молочную, уксусную, масляную и пропионовую). В результате возникает, с одной стороны подкисление содержимого кишечника (снижение локального pH), а с другой – формируется осмотический градиент в толстой кишке. Снижение pH содержимого толстой кишки приводит к стимуляции кишечной моторики, а повышение осмотического давления – к задержке внутрипросветной воды, способствуя размягчению каловых масс и ускорению их транзита. Помимо этого, формируемые в процессе ферментативного расщепления органические кислоты, в частности КЖК реализуют трофическую, антиканцерогенную и противовоспалительную функцию по отношению к эпителию толстой кишки [14, 17, 24].

Мы изучили содержание и профиль КЖК в кале у больных ХЗ исходно и на фоне лечения *лактитолом* и *лактозой*. До лечения у всех больных было отмечено снижение абсолютного содержания кислот, что, с одной стороны, свидетельствует о снижении активности или численности облигатной микрофлоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий), с другой стороны, объясняется характером моторно-эвакуаторных расстройств. Результаты изучения исходного относительного содержания кислот

установили 2 разнонаправленных типа: при 1 типе выявлено повышение уровня уксусной кислоты, при втором типе – повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот. Изменения данных параметров связаны с активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микрофлоры – микроорганизмов *E.coli*, стрепто- и стафилококков (при 1-м типе), или активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, клостридий – при 2-м типе. При этом, значения анаэробных индексов при различных типах изменения профиля кислот, свидетельствуют об изменении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо аэробных, либо анаэробных популяций микрофлоры [24, 25].

Изучение суммарного относительного содержания изокислот, которые образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды [24, 25], показало увеличение данного параметра, свидетельствующего о повышении протеолитической активности микрофлоры (в основном за счет длительного пассажа кала по пищеварительному тракту).

На фоне лечения у пациентов отмечается повышение абсолютного содержания КЖК, особенно выраженное при приеме *Экспортала*, что свидетельствует о повышении метаболической активности индигенной, в том числе молочнопродуктивной флоры. Это согласуется с исследованиями, показавшими более выраженные пребиотические свойства *лактитола* по сравнению с *лактозой*, за счет стимуляции продукции КЖК и повышения количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [22].

Кроме этого, необходимо отметить, что при приеме *лактитола* определяется достоверное повышение концентрации масляной кислоты, которая, как известно ответственна за трофику и энергообеспечение

колоноцитов, обладает антипролиферативным, антиканцерогенным и противовоспалительным эффектами [26]. Это соотносится с экспериментальными данными, свидетельствующими о 10-кратном повышении содержания бутирата при ферментации *лактитола* по сравнению с *лактозой* [27]. Имеются данные, доказывающие, что среди всех КЖК только бутират обладает доказанным влиянием на моторику кишечника (28), и с этим связан более выраженный эффект в отношении восстановления частоты дефекаций у пациентов, получающих *Экспортал*.

В последних исследованиях установлено положительное действие бутирата (масляной кислоты) и в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности [29]. Последнее может объяснить выраженную динамику купирования или снижения абдоминальной боли (не классифицированной в рамках СРК) у пациентов ФЗ, включенных в исследование и принимающих *Экспортал* (*лактитол*).

У пациентов на фоне лечения препаратами *лактитола* и *лактозы* происходит восстановление профиля кислот, более значимо выраженное на фоне терапии *Экспорталом*, свидетельствующее о восстановлении соотношения аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов. Отмечается восстановление среды обитания микрофлоры, что выражается значениями анаэробного индекса.

Особенно надо отметить прирост относительного содержания масляной кислоты при 1-м типе и увеличение ее абсолютного содержания при обоих типах изменений параметров КЖК у пациентов, получающих *лактитол*, свидетельствующий о повышении численности и активности бутиратпродуцирующей флоры.

Снижение суммарного абсолютного и относительного содержания изокилот, также наиболее значимо выраженное при приеме *лактитола*, свидетельствует о снижении численности и активности протеолитической флоры и восстановлении процесса протеолиза. Известно, что сильнейшими протеолитиками являются аэробные микроорганизмы (*E.coli*, стрептококки, стафилококки) [25]. Отмеченный факт снижения уровня изокилот в нашем исследовании косвенно соотносится результатами наблюдения авторов, установивших регресс эндотоксемии при использовании *лактитола* [22].

Мы отмечали, что *лактитол* обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с *лактозой*, проявляющимся в меньшей частоте развития побочных явлений, таких как боли в животе, метеоризм и эпизоды диареи [17, 21, 22]. В нашем исследовании также установлено преимущество *лактитола* в отношении абдоминального болевого симптома и развития диареи. Частота выявления метеоризма у больных, включенных в программу и завершивших курс лечения *лактитолом*, также была сопоставима с данными зарубежных авторов [17, 30–32] и свидетельствовала о его меньшем проценте, по сравнению с приемом *лактозы*.

Этот факт мы можем объяснить, с одной стороны, различной метаболизацией препаратов, несмотря на схожий механизм действия. Из литературы известно несколько путей брожения углеводов (глюкозы, галактозы, ксилозы и др.), из которых значимыми являются пропионовокислое и маслянокислое брожение.

*Лактулоза* является истинным дисахаридом: утилизируется микроорганизмами кишечника, расщепляясь до моносахаров, которые подвергаются сахаролитическому брожению с выделением КЖК, газов и энергии. Это может быть представлено классическим уравнением брожения глюкозы:  $34,5C_6H_{12}O_6 \rightarrow 48$  ацетат + 11 пропионовая к-та + 5 бутират + 23,75  $CH_4$  + 34,25  $CO_2$  + 10,5 $H_2O$  + энергия (25). Таким образом, к основным продуктам бактериального брожения относится уксусная кислота, в меньшей степени – пропионовая и, еще в меньшей степени, масляная кислоты. Согласно полученным в нашем исследовании результатам, изменения профиля С2-С4 кислот у пациентов на фоне лечения *лактозой*, данное уравнение выдерживается, о чем свидетельствует повышение в профиле кислот, в основном, доли пропионовой кислоты. На фоне применения *лактитола*, который является производным дисахаарида (имеет ОН-группу) отмечается смещение соотношения конечных метаболитов в сторону повышения количества масляной кислоты, что сказывается на уменьшении продукции газов.

С другой стороны, меньший процент метеоризма при лечении *лактитолом* может быть объяснен более высокой степенью очистки *Экспортала* от остаточной лактозы. Согласно спецификации Дюпон, официального производителя *лактитола*, содержание лактозы в препарате не превышает 0,2% [33]. При этом, содержание лактозы в различных производных препаратов *лактозы* может отличаться более существенно – от 3% до 10% [34].

Таким образом, в целом мы можем констатировать более высокую клинко-метаболическую эффективность *лактитола*, относящим его к «полезным» и хорошо переносимым осмотическим лекарственным средствам с высокой пребиотической активностью.

Представленные данные позволили нам сделать следующее заключение:

- *Лактитол* «*Экспортал*» имеет сопоставимую, а в отношении ряда симптомов (восстановление частоты стула, уменьшение чувства неполного опорожнения, купирование боли) более высокую клиническую эффективность в лечении функционального запора по сравнению с препаратами *лактозы*.
- Более выраженный эффект *лактитола* по сравнению с *лактозой* связан не только с прямым слабительным действием препарата, а с более значимой стимуляцией метаболической активности микрофлоры кишечника, выражающейся в достоверном повышении суммарной концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кале, в основном за счет повышения абсолютного содержания масляной кислоты.
- *Лактитол* хорошо переносится пациентами, при его приеме отмечается низкая частота побочных эффектов в виде метеоризма (21,7% и 41,9% (5 и 13 человек) соответственно), что связано с отличительной от *лактозы* метаболизацией препарата микрофлорой кишечника, которая сопровождается повышенной продукцией масляной кислоты (бутирата) и сниженной выработкой газов ( $H_2$  и  $CO_2$ ).

## Литература

1. Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров. РЖГГК.– 2011.– Т. 21.– № 4.– С. 90–91.
2. Прилепская С. И., Парфенов А. И., Лазебник Л. Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011; 3:68–73.
3. Wald A, Sigurdsson L. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 25 (2011) 19–27.
4. Yost KJ, Haan MN, Levine RA, et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. Qual Life Res 2005;14:1251–61.
5. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. Am J Gastroenterol. 2001 Nov;96 (11):3130–7.
6. Gwee KA, Ghoshal UC, Gonlachanvit S., et al. Primary Care Management of Chronic Constipation in Asia: The ANMA Chronic Constipation Tool. J Neurogastroenterol Motil. 2013; 19(2):149–60.
7. Lacy BE, Levenick JM, Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. Therap Adv Gastroenterol. 2012; 5(4):233–47.
8. Chatoor D, Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009;23(4):517–30.
9. Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 1: 4–11.
10. Lacy BE, Mearin F., Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393–1407.
11. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Полуэктова Е. А., Баранская Е. К., Шифрин О. С., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):75–83
12. Минушкин О. Н. Еще раз о выборе слабительных препаратов при функциональных запорах. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2013; 17: 12–18.
13. Елизаветина Г. А., Минушкин О. Н. «Форлак в лечении хронических запоров, особенности терапии пожилых больных», РМЖ, № 1, том 8, 2006г
14. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Елизаветина Г. А., Балькина В. В., Баркалова Л. В., Воскобойникова И. В., Шиндина Т. С. Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 3: 9–13
15. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Воскобойникова И. В., Колхир В. К. Экспортал (Лактитол) – эффективное и безопасное осмотическое слабительное. РЖГГК. 2010; 5S36: 118.
16. Ивашкин В. Т., Алексеенко С. А., Колесова Т. А., Корочанская Н. В., Полуэктова Е. А., Симаненков В. И., Ткачев А. В., Трухманов А. С., Хлынов И. Б., Шептулин А. А., Шифрин О. С. Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // РЖГГК.–2016;26 (4).– С. 109–110
17. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Черемушкин С. В. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности лечения. Consilium medicum 2017; 9(8), с 56–60.
18. Illanes A, Guerrero C, Vera C, Wilson L, Conejeros R, Scott F. Lactose-Derived Prebiotics: A Process Perspective. UK, 2016.
19. Lembo AJ. Constipation. In.: Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt.– 10th ed. 2015.
20. Faruqui AA, Joshi C. Lactitol: a review of its use in the treatment of constipation. Int J Recent Adv Pharm Res. 2012;2(1):1–5.
21. Maydeo A. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic. J Indian Med Assoc. 2010;108(11):789–792.
22. Chen C, Li L, Wu Z, Chen H, Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. J Infect. 2007;54(1):98–102.
23. Santhosh KM, Jagadeesh K, Shreenivas PR. Clinical efficacy and safety of lactitol versus lactulose in the treatment of constipation. International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences. 2015; 5(2): 265–271.
24. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дисс. Москва 2003. 299
25. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Перевод с английского, Москва, «МИР», 1982.
26. Ардатская М. Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения (пособие для врачей). М.– Форте принт, 2014.– с. 64
27. D H Patil, D. Westaby, Y. R. Mahida et al. Comparative models of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy //Gut.– 1987, 28, 255–259
28. Monica de Souza Lima Sant Anna et al. Can Intestinal Constipation be modulated by Prebiotic, Probiotic and Symbiotic? Food and Nutrition Science, 2014, 5, 1106–1113
29. Ардатская М. Д., Топчий Т. Б. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика. Пособие для врачей. Практическая гастроэнтерология. Москва. 2017 с. 45
30. Hammer B, Ravelli GP. Chronic functional constipation: lactitol maintenance dose, a multicentre comparative study with lactulose. Ther Schweiz. 1992;8:328–335.
31. Pitzalis G, Deganello F, Mariani P, Chiarini-Testa MB, Virgili F, Gasparri R, Calvani L, Bonamico M. Lactitol in chronic idiopathic constipation in children. Pediatr Med Chir. 1995 May-Jun;17(3):223–6
32. Santhosh KM, Jagadeesh K, Shreenivas PR. Clinical efficacy and safety of lactitol versus lactulose in the treatment of constipation. International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences. 2015; 5(2): 265–271
33. <http://saharmag.com/fix/sweeteners/laktit/?isNaked=1>
34. <http://lactulose.org/index.php/lactulose/12-specification>

## Reference

1. Informatsiya o zasedanii Ekspertnogo soveta po probleme khronicheskikh zaporov. RZhGGK. 2011;21(4):90–91.
2. Prilepskaya S. I., Parfenov A. I., Lazebnik L. B. Rasprostranennost' i faktory riska zaporov u vzroslogo naseleniya Moskvy po dannym populyatsionnogo issledovaniya «MUZA». *Ekspertnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;3:68–73.
3. Wald A., Sigurdsson L. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2011;25:19–27.
4. Yost K. J., Haan M. N., Levine R. A., et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res*. 2005;14:1251–1261.
5. Pare P., Ferrazzi S., Thompson W. G., Irvine E. J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(11):3130–7.
6. Gwee K. A., Ghoshal U. C., Gonlachanvit S., et al. Primary Care Management of Chronic Constipation in Asia: The ANMA Chronic Constipation Tool. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):149–60.
7. Lacy B. E., Levenick J. M., Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012; 5(4):233–47.
8. Chatoor D., Emmanouel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(4):517–30.
9. Andreev D. N., Zaborovskii A. V., Trukhmanov A. S., et al. Evolyutsiya predstavlenii o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). *RZhGGK*. 2017;1:4–11.
10. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407.
11. Ivashkin V. T., Maev I. V., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S., Poluektova E. A., Baranskaya E. K., Shifrin O. S., Lapina T. L., Osipenko M. F., Simanenkova V. I., Khlynov I. B. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsientov s khronicheskim zaporom. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017;27(3):75–83
12. Minushkin O. N. Eshche raz o vybere slabitel'nykh preparatov pri funktsional'nykh zaporakh. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2013;17:12–18.
13. Elizavetina G. A., Minushkin O. N. "Forlaks v lechenii khronicheskikh zaporov, osobennosti terapii pozhylykh bol'nykh". *RMZh*. 2006;8(1)
14. Minushkin O. N., Ardatskaya M. D., Elizavetina G. A., Balykina V. V., Barkalova L. V., Voskoboinikova I. V., Shindina T. S. Funktsional'nye zapory: nekotorye lechebnye podkhody. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2011;3:9–13
15. Minushkin O. N., Ardatskaya M. D., Voskoboinikova I. V., Kolkhir V. K. Eksportal (Laktitol) – effektivnoe i bezopasnoe osmoticheskoe slabitel'noe. *RZhGGK*. 2010;20(5):118.
16. Ivashkin V. T., Alekseenko S. A., Kolesova T. A., Korochanskaya N. V., Poluektova E. A., Simanenkova V. I., Tkachev A. V., Trukhmanov A. S., Khlynov I. B., Sheptulin A. A., Shifrin O. S. Rezolyutsiya Ekspertnogo soveta, posvyashchennogo problemam diagnostiki i lecheniya funktsional'nykh zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta. *RZhGGK*. 2016;26(4):109–110.
17. Kucheryavii Yu. A., Andreev D. N., Cheremushkin S. V. Khronicheskii zapor: aktual'nost' problemy i sovremennyye vozmozhnosti lecheniya. *Consilium medicum*. 2017;9(8):56–60.
18. Illanes A., Guerrero C., Vera C., Wilson L., Conejeros R., Scott F. Lactose-Derived Prebiotics: A Process Perspective. UK, 2016.
19. Lembo A. J. Constipation. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. – 10th ed. 2015.
20. Faruqui A. A., Joshi C. Lactitol: a review of its use in the treatment of constipation. *Int J Recent Adv Pharm Res*. 2012;2(1):1–5.
21. Maydeo A. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(11):789–792.
22. Chen C., Li L., Wu Z., Chen H., Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect*. 2007;54(1):98–102.
23. Santhosh K. M., Jagadeesh K., Shreenivas P. R. Clinical efficacy and safety of lactitol versus lactulose in the treatment of constipation. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*. 2015; 5(2): 265–271.
24. Ardatskaya M. D. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta. Diss. dokt.med.nauk. [Clinical significance of short-chain fatty acids in pathology of the gastrointestinal tract.] Moscow, 2003. 299 p.
25. Gottshalk G. Metabolizm bakterii. Pervod s angliiskogo. Moscow, "MIR", 1982.
26. Ardatskaya M. D. Maslyanaya kislota i inulin v klinicheskoi praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya (posobie dlya vrachei). Moscow, Forte print, 2014. 64 p.
27. D. H. Patil, D. Westaby, Y. R. Mahida et al. Comparative models of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gut*. 1987;28:255–259
28. Monuica de Snza Lima Sant Anna et al. Can Intestinal Constipation be modulated by Prebiotic, Probiotic and Symbiotic? *Food and Nutrition Science*. 2014;5:1106–1113.
29. Ardatskaya M. D., Topchii T. B. Abdominal'naya bol' i vistseral'naya giperchuvstvitel'nost' u patsientov sindromom razdrzhennogo kishechnika. Rimskie kriterii IV i klinicheskaya praktika. Posobie dlya vrachei. Prakticheskaya gastroenterologiya. Moscow. 2017. 45 p.
30. Hammer B., Ravelli G. P. Chronic functional constipation: lactitol maintenance dose, a multicentre comparative study with lactulose. *Ther Schweiz*. 1992;8:328–335.
31. Pitzalis G., Deganello F., Mariani P., Chiarini-Testa M. B., Virgili F., Gasparri R., Calvani L., Bonamico M. Lactitol in chronic idiopathic constipation in children. *Pediatr Med Chir*. 1995 May-Jun;17(3):223–6.
32. Santhosh K. M., Jagadeesh K., Shreenivas P. R. Clinical efficacy and safety of lactitol versus lactulose in the treatment of constipation. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*. 2015; 5(2):265–271.
33. Available at: <http://saharmag.com/fix/sweeteners/laktit/?isNaked=1>. Accessed: February 2018
34. Available at: <http://lactulose.org/index.php/lactulose/12-specification>. Accessed: February 2018