



Хронический запор у коморбидного пациента – место лактулозы в терапии сложного пациента*

Успенский Ю.П.^{1,2}, Фоминых Ю.А.^{1,2}, Матвеева Е.О.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, (ул. Литовская, д. 26 Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Матвеева Е.О. Хронический запор у коморбидного пациента – место лактулозы в терапии сложного пациента. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2026;(2): 51–60 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-246-2-51-60

✉ Для переписки:

Матвеева

Евгения Олеговна

ks_rp@mail.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана

Матвеева Евгения Олеговна, методолог, лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой; лаборант кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. I–II).

Запор – часто встречающееся расстройство дефекации сложного генеза у пожилых людей, которое оказывает отрицательное влияние на качество жизни как самого пациента, так и увеличивает расходы на систему общественного здравоохранения. Хотя запор, как таковой, не является физиологическим следствием нормального старения, тем не менее, снижение физической активности, прием ряда лекарственных препаратов, влияющих на моторику толстой кишки, сопутствующие заболевания и ректальная сенсорно-моторная дисфункция могут способствовать его увеличению распространенности среди пожилых людей. Как правило, в этой возрастной категории обычно существует более одного этиологического механизма, что требует системного подхода к лечению. Большинство пациентов реагируют на диету и изменение образа жизни, подкрепленные мерами по тренировке кишечника. Однако, у тех, кто не реагирует на комплекс консервативных методов лечения, подход должен быть индивидуальным, учитывающим все сопутствующие заболевания. В этом случае препаратом выбора у коморбидных пациентов может являться лактулоза, обладающая как свойствами осмотического слабительного, так и выраженными пребиотическими свойствами. Безопасность лактулозы у коморбидных больных обусловлена ее метаболической нейтральностью и отсутствием влияния на систему цитохрома P450, что минимизирует риски нежелательных лекарственных взаимодействий у пациентов, получающих полипрагмазию по поводу сердечно-сосудистых, эндокринных и других хронических заболеваний.

Ключевые слова: хронический запор, дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты, лактулоза, эпителиальная проницаемость, коморбидность, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистая патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GHGOLJ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-246-2-51-60>

Chronic constipation in a comorbid patient – the place of lactulose in the therapy of a complex patient*

Yu.P. Uspensky^{1,2}, Yu.A. Fominykh^{1,2}, E.O. Matveeva^{1,2}¹ V.A. Almazov National Medical Center, (2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia)² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)

For citation: Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Matveeva E.O. Chronic constipation in a comorbid patient – the place of lactulose in the therapy of a complex patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2026;(2): 51–60. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-246-2-51-60

✉ **Corresponding author:**

Evgeniya O.**Matveeva**

ks_rp@mail.ru

Yuri P. Uspensky, MD, PhD, Professor, Head of the V.A. Waldman Department of Faculty Therapy; Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Clinic; ORCID: 0000–0001–6434–1267 SPIN: 7306–1228

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics with the Clinic; Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman; ORCID: 0000–0002–2436–3813, SPIN: 3758–9875

Matveeva E. Olegovna, methodologist, laboratory assistant of the Department of Internal Diseases Propaedeutics with the Clinic; laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman; ORCID: 0009–0009–4622–9795, SPIN: 2900–1555

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–II).

Constipation is a common condition in older adults, significantly impacting quality of life and healthcare costs. Morbidity and even mortality are reported in frail older adults. Although constipation is not a physiological consequence of normal aging, decreased mobility, medication use, comorbidities, and rectal sensory-motor dysfunction may contribute to its increased prevalence in the elderly. In older adults, there is typically more than one etiologic mechanism, requiring a multifactorial approach to treatment. Most patients respond to diet and lifestyle modifications, supported by bowel training. For those who do not respond to conservative treatment, the approach should be individualized, taking into account all comorbidities. In this case, lactulose, which possesses both osmotic laxative properties and pronounced prebiotic properties, may be the drug of choice for patients with comorbidities. Lactulose's safety in patients with comorbidities is due to its metabolic neutrality and lack of effect on the cytochrome P450 system, which minimizes the risk of adverse drug interactions in patients receiving polypharmacy for cardiovascular, endocrine, and other chronic diseases.

Keywords: chronic constipation, dysbiosis, short-chain fatty acids, lactulose, epithelial permeability, comorbidity, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular pathology

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

Актуальность проблемы запоров

Хронический запор остается одним из самых распространенных, но при этом наименее обсуждаемых заболеваний в врачебной практике. По данным глобальных эпидемиологических исследований, соответствующих Римским критериям IV, распространенность ХЗ в мире составляет около 11,7%, при этом женщины страдают почти вдвое чаще мужчин. В России ситуация коррелирует с общемировыми тенденциями: распространенность среди взрослого населения достигает 16,5%, а в возрастной группе старше 65 лет – до 32,8% [1]. Запор чаще встречается в Северной Америке и Европе по сравнению с Азией, что, вероятно, объясняется различиями в культурных обычаях, пищевых привычках и воздействии факторов окружающей среды. Финансовое бремя хронического запора значительно из-за прямых затрат системы здравоохранения, таких как консультации, обследования и медикаментозная терапия [2].

Около 85% пациентов с запорами, нуждающихся в медицинской помощи, уже используют слабительные средства, и каждый год в Соединенных Штатах на безрецептурные слабительные тратится приблизительно 82 миллиона долларов [3]. Критической проблемой остается низкая обращаемость. Исследование А. Tamura et al. [4] показало, что только около 5% пациентов с ХЗ обсуждают эту проблему с врачом. Это приводит к поздней диагностике и тому, что ХЗ часто рассматривается как сопутствующая патология лишь на поздних этапах лечения, когда коморбидный фон уже отягощен. Стигматизация расстройств дефекации и повсеместное самолечение на фоне недостаточного внимания врачей к данному разделу анамнеза формируют порочный круг гиподиагностики хронического запора. К моменту обращения к специалисту пациент, как правило, уже успевает испытать различные методы (от диеты

с высоким содержанием клетчатки до безрецептурных слабительных), что делает назначение стандартной терапии затруднительным. Это обуславливает высокую потребность в индивидуализированном и рациональном подходе к фармакотерапии.

Распространенность запоров увеличивается с возрастом: в исследованиях населения старше 65 лет 26% женщин по сравнению с 16% мужчин считали себя страдающими запором, в то время как в подгруппе пациентов в возрасте 84 лет доля страдающих увеличилась до 34% у женщин и 26% у мужчин, что показывает, что возраст, по-видимому, приводит к существенному выравниванию между полами [5]. Запор чаще встречается у пожилых пациентов, вынужденных находиться на длительном лечении в больницах или домах престарелых [6]. Финское исследование показало распространенность запоров или нарушений опорожнения кишечника у 57% женщин и 64% мужчин среди населения в целом, тогда как среди постояльцев домов престарелых эта распространенность увеличилась до 79% и 81% соответственно [7, 8].

С патогенетической точки зрения, хронический запор может сам по себе являться заболеванием, как при первичных формах, или быть частью сложной клинической картины, как при вторичных формах. Вторичный характер запора предполагает наличие внешней причины. Диагностический поиск в этом случае должен быть направлен на выявление ятрогенных факторов (прием блокаторов кальциевых каналов, опиоидов, препаратов Fe, агонистов ГПП-1), сопутствующей патологии (эндокринной, неврологической, системной) или механического препятствия в кишечнике. Функциональные запоры вариативны: они могут протекать с замедлением транзита, с нормальной скоростью продвижения кала либо с нарушением акта дефекации (диссинергия). Это различие имеет решающее значение для выбора правильной тактики ведения пациента.

Среди коморбидных пациентов наиболее часто встречается запор с замедленным транзитом, который характеризуется длительным временем прохождения кала через толстую кишку и часто сниженной ректальной чувствительностью. В физиологических условиях двигательная активность толстой кишки нерегулярна, поскольку она увеличивается после еды и после пробуждения, а во время сна уменьшается. Он характеризуется главным образом нераспространяющимися волнами, которые позволяют перемешивать внутрипросветное содержимое для улучшения всасывания воды и электролитов, а также движущимися волнами, включая высокоамплитудные и низкоамплитудные распространяющиеся сокращения. Высокоамплитудные сокращения способствуют быстрому перемещению внутрипросветного содержимого, и их наличие часто связано с опорожнением кишечника [9]. Кроме того, у пациентов с хроническим запором нарушен

гастроколический рефлекс, который оказывает важное влияние на перистальтику толстой кишки.

Современные исследования кардинально меняют парадигму восприятия ХЗ: из «доброкачественного» гастроэнтерологического синдрома он трансформируется в понятие значимого предиктора сердечно-сосудистой патологии и маркера неблагоприятного прогноза. Актуальность изучения ХЗ диктуется не только его негативным влиянием на качество жизни, но и доказанной двунаправленной патогенетической связью с кардиометаболическими заболеваниями.

Согласно Клиническим Рекомендациям, «Запор» 2024», терапия хронического запора предполагает ступенчатый алгоритм, где первую линию фармакотерапии занимают осмотические слабительные. Особое положение среди них занимает лактулоза, обладающая уникальным двойным механизмом действия. Лактулоза – это дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Она не всасывается в тонком кишечнике и не переваривается ферментами пищеварительного тракта млекопитающих. Будучи осмотическим слабительным с мягким действием, лактулоза создает осмотический градиент, который увеличивает задержку воды в стуле и, следовательно, повышает частоту, объем и вес стула. Кроме того, лактулоза полностью метаболизируется сахаролитическими кишечными бактериями в толстой кишке, образуя метаболиты, например, молочную кислоту, муравьиную кислоту и уксусную кислоту, обладающие осмотическими свойствами и стимулирующим перистальтику действием [30]. Известно, что лактулоза ускоряет транзит содержимого по толстой кишке [31], что отражено в одобренном Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов заявлении о том, что «лактулоза способствует ускорению кишечного транзита». В исследовании Meng et al от 2015 было показано, что после 4 недель приема Дюфалак было отмечено сохранение эффекта в отношении регулярного стула до 4 месяцев. Аналогичные данные были получены в педиатрической практике, где ремиссия запора после курса лактулозы достигала 6 месяцев [27]. Применение лактулозы не ограничивается слабительным действием, так как она стимулирует рост и активность ряда бактерий толстой кишки, что называется бифидогенным эффектом [32]. Достигнув толстой кишки, она подвергается анаэробной ферментации микробиотой и служит пребиотическим субстратом, увеличивая количество *бифидобактерий*, *лактобактерий* и бактериальных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). По результатам исследования Bouhnik Y. et al. у пациентов с запором на фоне применения лактулозы в течение 28 дней наблюдалось увеличение количества бифидобактерий в кале, в противовес другому препарату с осмотическим действием, полиэтиленгликолю, при применении которого отмечалось снижение количества бифидобактерий [28].

Хронический запор и ССЗ – ось «кишечник-сердце»

Ключевую роль в формировании коморбидного фона при ХЗ играет дисбиоз-индуцированная реализация синдрома «повышенной эпителиальной

проницаемости», который выступает общим звеном патогенеза для кардиоваскулярных и метаболических нарушений.

Кишечный барьер служит критически важным барьером между внешней средой и внутренними системами организма, поддерживая физиологический гомеостаз путем избирательного поглощения питательных веществ и блокирования попадания вредных антигенов и микроорганизмов в системный кровоток (рис. 1) [10].

Структурно кишечный барьер состоит из нескольких слоев, включающих химические, иммунологические, физические и микробные компоненты, которые вместе регулируют его структурную целостность и метаболическую активность (рис. 1А). Слизь, выделяемая бокаловидными клетками, образует химический щит, богатый антимикробными пептидами и иммуноглобулином А (IgA), что позволяет расти комменсальным бактериям, ограничивая размножение патогенных бактерий и усиливая иммунологическую защиту [11]. Физический барьер кишечника образован одним слоем энтероцитов, соединенных белками плотных соединений (например, клаудины, окклюдины, зонулы (ZO) и молекулы адгезии межклеточных соединений (JAM), а также адгезивными соединениями и десмосомами (рис. 1В). Вместе эти структуры необходимы для поддержания целостности кишечника путем регулирования парацеллюлярной проницаемости, тем самым предотвращая проникновение антигенов из просвета в нижележащие ткани и запуск хронического воспаления [12].

Нарушения компонентов кишечного барьера тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), при этом заболевания кишечника повышают риск атеросклероза, ИБС, инсульта, печеночной энцефалопатии и фибрилляции предсердий [13]. Например, повышенный уровень ZO в сыворотке крови, критически важного белка плотных соединений, ответственного за поддержание целостности кишечного барьера, наблюдался у пациентов с инфарктом миокарда и положительно коррелировал с маркерами системного воспаления, такими как IL-10. Еще одним важным маркером нарушения целостности кишечника является сывороточный липополисахарид (ЛПС), бактериальный эндотоксин, уровень которого значительно повышается у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [14, 15].

Кишечная микробиота представляет собой сложную экосистему, состоящую из триллионов симбиотических микроорганизмов, включая бактерии, археи, вирусы и грибы, которые эволюционировали вместе с человеком для поддержания основных физиологических функций [16]. Составляя приблизительно 70% микробных клеток организма, это сообщество играет ключевую роль в пищеварении, усвоении питательных веществ, синтезе витаминов и поддержании целостности кишечного барьера. Оно также производит важные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые жизненно необходимы для здоровья [17, 18]. Кишечная микробиота преимущественно состоит из бактериальных филумов Firmicutes и Bacteroidetes, обладающих значительным разнообразием состава и распределения по всему желудочно-кишечному тракту, особенно в густо заселенных слепой кишке и толстой кишке (рис. 2) [19].

По данным исследования [19], видовое разнообразие микробиоты у пациентов с запорами меньше, чем у здоровых людей, и характеризуется сниженной относительной численностью *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, повышенными уровнями сероводород-продуцирующих бактерий семейства *Desulfovibrionaceae* и метаногенов семейства *Methanobacteriaceae*, а также значительно уменьшенным уровнем бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia intestinalis*. Дисбаланс кишечной микробиоты при запоре способствует развитию атеросклероза, продуцируя промежуточные метаболиты, включая триметиламин-N-оксид (ТМАО), эндотоксин и фенилацетилглутамин, а также восстанавливая бутират [20]. Источником ТМАО является триметиламин, который вырабатывается кишечной микробиотой из питательных веществ, содержащих L-карнитин или фосфатидилхолин, и впоследствии окисляется до ТМАО печеночными флавиносодержащими монооксигеназами [21, 22]. Имеющиеся данные подчеркивают, что его предшественники стимулируют образование пенистых клеток и прогрессирование атеросклеротических бляшек, в то время как сам ТМАО вызывает нарушение гомеостаза холестерина, провоцирует провоспалительные реакции, окислительный стресс и активацию эндотелия – все это в совокупности способствует развитию патогенеза ИБС [23]. Во-вторых, запор способствует развитию устойчивой гипертензии за счет психогенного стресса, усиленного всасывания воды в толстой кишке и нейровоспалительной сигнализации, вызванной дисбиозом кишечника [24]. Во время дефекации запор часто может вызывать напряжение, при котором пациенты могут дышать с напряжением, подобно пробе Вальсальвы. Это может вызвать временное повышение артериального давления, потенциально провоцируя острые коронарные синдромы. Частота встречаемости АГ у пациентов без запоров составляла 58,8%, тогда как у пациентов с запорами – 71,5%. Таким образом, запоры ассоциируются со значительным увеличением риска ССЗ. В-третьих, у пациентов с запорами наблюдается повышенный биосинтез и высвобождение серотонина, сужающего вещества, которое способствует образованию тромбов и связано с развитием атеросклеротических бляшек и повышенным риском ИБС [25, 26].

Возраст-ассоциированное увеличение распространенности запоров на фоне полиморбидности, в том числе сердечно-сосудистой патологии, диктует необходимость назначения слабительных с максимально безопасным профилем. Осмотическое слабительное (лактолоза) является предпочтительным в данной клинической ситуации. Его действие реализуется в просвете кишечника и не затрагивает печеночный метаболизм ксенобиотиков, что гарантирует отсутствие влияния на фармакокинетику антикоагулянтов, дезагрегантов и статинов [24]. Таким образом, лактолоза позволяет эффективно восстанавливать транзит по толстой кишке у кардиологических пациентов, не снижая терапевтической эффективности основных кардиопрепаратов.

Алгоритм ведения коморбидного пациента с запором



* При совместном применении с минералами, витаминами (витамин B12), сердечными гликозидами, производными кумарина, карбамазепином и препаратами лития, с лекарственными препаратами, угнетающими перистальтику кишечника, гипогликемическими средствами, тиреоидными гормонами [70].

Эффективность и безопасность лактулозы (Дюфалак) в гериатрической практике была подтверждена в открытом исследовании А.В. Тимофеевой и соавт. [29]. В работе, включившей 32 пациента (средний возраст $72,8 \pm 1,5$ года), была продемонстрирована высокая скорость наступления клинического эф-

фекта. Уже на третьи сутки терапии отмечалось выраженное уменьшение симптоматики ХЗ (снижение балльной оценки с $7,4 \pm 0,1$ до $1,0 \pm 0,3$). К завершению двухнедельного курса (14-й день) практически полное исчезновение симптомов запора было достигнуто у 96,8% пациентов пожилого возраста.

Хронический запор и сахарный диабет

Нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто встречаются у людей с сахарным диабетом. Хорошо известно, что стойкая гипергликемия негативно влияет на моторные и сенсорные функции кишечника [33]. Нарушения моторики, связанные с диабетом, могут быть обусловлены потерей энтеральных нейронов в толстой кишке из-за повышенного окислительного стресса и апоптоза, что приводит к различным симптомам со стороны ЖКТ, включая запор, которые значительно снижают качество жизни людей с диабетом [34]. Кроме того, следует также отметить, что арсенал современных лекарственных гипогликемических средств пополнился препаратами, способными влиять на моторику желудочно-кишечного тракта. К их числу относятся агонисты рецепторов ГПП-1 (например, семаглутид), применение которых нередко сопровождается развитием запора [35]. Согласно официальной инструкции, данная нежелательная реакция классифицируется как частая.

Лактулоза действует как неперевариваемый углевод, подобно другим ферментируемым углеводам в пище, таким как резистентный крахмал и олигосахариды. Она взаимодействует с кишечной микробиотой и способствует выработке короткоцепочечных жирных кислот, которые влияют на местную и отдаленную моторику желудочно-кишечного тракта вследствие стимуляции опорожнения

желудка и высвобождения гормонов грелина [36], пептида тирозина (PYY) [37] и GLP1 [38], что необходимо учитывать при использовании фармакологических стимуляторов для профилактики диабета в целях контроля гомеостаза глюкозы.

Дисбиоз обычно является распространенным признаком преддиабета и диабета 1-го и 2-го типов. Прием ферментируемых углеводов может замедлить прогрессирование диабета при увеличении количества короткоцепочечных жирных кислот и обилии полезных для здоровья бактерий. В крупномасштабном анализе фекалий 304 субъектов после приема лактулозы наблюдалось значительное увеличение микробной популяции бифидобактерий и уменьшение количества потенциально патогенных бактерий *Bacteroidaceae*, *Eubacteria* и *Clostridia* [40]. КЖК, образующиеся в результате ферментации лактулозы, питают клетки слизистой оболочки, усиливают печеночный глюконеогенез и липогенез, а также снижают уровень вторичных желчных кислот, влияя на почечную обработку мочевой кислоты [42]. Эти последствия для здоровья имеют важное значение с точки зрения изменения факторов риска развития диабета, а предотвращения метаболических эффектов неабсорбируемого углевода лактулозы, вероятно, способствует регуляции иммунной системы и системному метаболизму.

КЖК активируют G-белково-связанные рецепторы на энтероэндокринных L-клетках, которые укрепляют барьерную функцию кишечника, регулируя проницаемость кишечника и pH, главным образом за счет координации белков плотных соединений, которые предотвращают транслокацию эндотоксинов ЛПС, что приводит к снижению воспалительной реакции [43]. Следовательно, минимизация образования эндотоксинов оказывает противодиабетический эффект. Этот процесс также благоприятен при последующем снижении образования дезоксихолевой кислоты (вторичной желчной кислоты) и насыщения желчи холестерином. Профили желчных кислот влияют на прогрессирование диабета 1-го и 2-го типа.

Хронический запор и ожирение

Глобальные показатели ожирения растут [48], представляя собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Согласно «Глобальному отчету о питании за 2017 год», более 2 миллиардов взрослых во всем мире имеют избыточный вес или страдают ожирением. Эта тревожная тенденция обусловлена тем, что ожирение связано не только с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и некоторых видов рака; оно также является важным фактором риска метаболических расстройств. Кроме того, ожирение демонстрирует значительную связь с различными заболеваниями пищеварительной системы, в первую очередь из-за чрезмерного накопления жира [49]. Исследования, в том числе исследование, проведенное среди жителей Италии, показали более высокую распространенность запоров среди людей с ожирением [50], потенциально связанную с их пищевыми привычками и уровнем физической активности. Ожирение может косвенно способствовать запорам посредством таких механизмов, как изменение секреции кишечных гормонов, нарушение моторики кишечника и воспалительные реакции [51, 52]. У пациентов с ожирением наблюдаются более высокие уровни параметров воспалительной среды, включая С-реактивный белок (СРБ). Ткани, пораженные ожирением, признаны эндокринным органом. Жировая ткань инфильтрирована воспаленными макрофагами, которые выделяют воспалительные параметры, преимущественно ИЛ-6 [53]. ИЛ-6 стимулирует воспалительный и аутоиммунный процесс при многих заболеваниях.

Запор, замедляя пассаж содержимого по кишечнику, создает условия для усугубления дисбиоза. Изменение метаболической активности микрофлоры ведет к накоплению аммиака, фенолов и вторичных желчных кислот, что запускает провоспалительные цитокиновые реакции. На этом фоне страдает барьерная функция кишечника – динамическая структура, зависящая от состава микробиома, гормональной регуляции и питания. Повышение проницаемости (так называемый синдром «дырявого кишечника») приводит к проникновению в кровь бактериальных эндотоксинов, в частности липополисахаридов

Оба типа диабета характеризуются более низким уровнем первичных желчных кислот и более высоким уровнем вторичных желчных кислот [44]. Модуляция концентрации вторичных желчных кислот оказывает защитное действие на β -клетки поджелудочной железы и сохраняет системную инсулиновую нагрузку [45, 46].

Ключевым преимуществом лактулозы является ее гликемическая нейтральность. Данный факт экспериментально подтвержден в исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и запором: применение кристаллической или жидкой лактулозы в дозировках 20 и 30 г не приводило к каким-либо изменениям уровня глюкозы в крови [47].

(ЛПС) [54]. Циркуляция ЛПС поддерживает системное низкоинтенсивное воспаление, которое, в свою очередь, играет ключевую роль в развитии ожирения. Таким образом, между ожирением и ХЗ существует двунаправленная связь: эти состояния взаимно усугубляют течение друг друга, формируя порочный круг.

Одна из важнейших функций кишечной микробиоты – расщепление пищевых волокон, конечным продуктом ферментации которых являются КЖК. Они жизненно важны для метаболического здоровья, обеспечивая до 10% суточной калорийности и выступая в качестве основного источника энергии для колоноцитов, поддерживая целостность кишечного барьера за счет снижения кишечной проницаемости [55]. КЖК играют решающую роль в регулировании энергетического метаболизма и влияют на развитие ожирения. КЖК, особенно ацетат, пропионат и бутират, способствуют высвобождению анорексигенных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и лептин. Эти гормоны сигнализируют о насыщении, снижают потребление пищи и регулируют расход энергии [56]. Помимо регулирования аппетита, КЖК также влияют на накопление жира и дифференцировку адипоцитов. Их представители модулируют жировой метаболизм и чувствительность к инсулину, а нарушения в производстве или абсорбции КЖК могут привести к ожирению и связанным с ним метаболическим расстройствам [57]. Исследования показывают, что при ожирении изменяется состав микробиоты: снижается популяция бутиратпродуцирующих бактерий, лакто- и бифидобактерий, а также падает уровень КЖК. При этом выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы: чем выше индекс массы тела, тем ниже абсолютное содержание всех данных представителей в кишечнике [58].

Таким образом, терапевтический подход должен быть комплексным: нормализация стула, коррекция микробиоты и стимуляция выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Лактулоза, воздействуя на все перечисленные звенья, позволяет разорвать порочный круг патогенеза и тем самым восстановить метаболический баланс и снизить риск осложнений, связанных с ожирением.

Хронический запор и колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) представляет собой одну из наиболее серьезных глобальных проблем здравоохранения, занимая третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место по смертности от злокачественных новообразований в мире [60]. По данным GLOBOCAN, в 2022 году ежегодно регистрировалось около 1,93 млн новых случаев заболевания и более 904 тыс. летальных исходов [61]. Тревожной тенденцией является неуклонный рост заболеваемости: с 1990 по 2021 год число новых случаев увеличилось на 139%, а глобальная распространенность патологии выросла с 4,27 до 11,68 млн случаев [62]. Прогнозы неутешительны: ожидается, что к 2040 году бремя КРР возрастет до 3,2 млн новых случаев в год, а к 2050 году может достигнуть 2,36 млн только среди возрастной группы 65–74 лет, что диктует необходимость активного выявления и коррекции всех потенциальных факторов риска [60].

В этом контексте особого внимания заслуживает изучение роли хронических запоров как возможного фактора, способствующего развитию КРР. Патогенетическое обоснование этой связи включает увеличение времени транзита содержимого по толстой кишке, что пролонгирует контакт канцерогенных веществ, в том числе вторичных желчных кислот, со слизистой оболочкой. Кроме того, хронический запор нередко служит маркером образа жизни с низким содержанием пищевых волокон, что само по себе является установленным фактором риска развития колоректальных неоплазий. Длительно существующий запор может также способствовать формированию дивертикулеза и хронического воспаления, создавая благоприятный фон для канцерогенеза. Таким образом, изучение взаимосвязи между хроническими запорами и риском КРР является важным направлением для разработки эффективных стратегий первичной профилактики и раннего выявления этого заболевания у коморбидных пациентов [60].

С биологической точки зрения, существует несколько механизмов, потенциально связывающих запор и колоректальный рак. Хронический запор может приводить к длительному контакту слизистой оболочки толстой кишки с канцерогенами, присутствующими в кале, что увеличивает риск воспаления и мутаций в толстой кишке. Кроме того, связанные с запором изменения в кишечной микробиоте могут влиять на канцерогенез, стимулируя провоспалительные процессы и изменяя метаболизм желчных кислот. Эти механизмы предполагают, что запор может способствовать развитию колоректального рака [63].

Тип и количество кишечной микробиоты и ее метаболитов различаются у пациентов с запорами и у здорового населения. Количество бактерий рода *Bacillus* в слизистой оболочке толстой

кишки значительно выше не только у пациентов с запорами, но и у пациентов с колоректальным раком [64]. Кроме того, при запорах, поскольку сухой, твердый стул остается в толстой кишке в течение длительного времени, он легко поглощает слизь рыхлого внешнего слизистого слоя кишечника. Это создает возможность для дисбаланса кишечной микробиоты проникнуть во внутренний слизистый слой, вызывая тем самым иммунный ответ и воспаление, которое является необходимым триггером для КРР [65]. Присутствие *B. fragilis*, *E. coli* и *F. nucleatum* в кишечнике также может вызывать аномальную экспрессию проонкогенов и онкогенов, а также аномальную репарацию хромосомных ошибок. Таким образом, это может спровоцировать клеточную гетерогенную гиперплазию и аденоматозные полипы, а также способствовать возникновению и распространению колоректального рака [66]. Одновременно с этим, аномальные метаболиты кишечной микробиоты, вызванные нарушением микроэкологической регуляции кишечника, также участвуют в развитии и прогрессировании колоректальных заболеваний. Помимо противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, умеренное количество бутирата может усиливать защиту слизистого барьера желудочно-кишечного тракта. Он также может уменьшать распространение и миграцию клеток рака толстой кишки за счет увеличения продукции генов, кодирующих муцин; активации активности белков теплового шока, треофильных факторов, антимикробных пептидов и глутаминилтрансфераз; и ингибирования гистоновых деацетилаз [67].

Таким образом, применение лактулозы у пациентов с хроническими запорами представляет собой патогенетически обоснованную стратегию, потенциально способствующую снижению риска колоректального канцерогенеза. Ключевое преимущество препарата заключается в уникальном сочетании двух механизмов действия: осмотического и пребиотического. С одной стороны, осмотический эффект обеспечивает устранение запора, нормализуя транзит кишечного содержимого и тем самым сокращая время контакта потенциальных канцерогенов со слизистой оболочкой толстой кишки. С другой стороны, пребиотические свойства лактулозы, стимулирующие рост защитной микрофлоры (в частности, бифидо- и лактобактерий) и снижающие продукцию токсичных метаболитов, способствуют коррекции дисбиоза и поддержанию колоноцитов в физиологическом состоянии. Данный дуализм действия позволяет рассматривать лактулозу не просто как симптоматическое слабительное средство, а как препарат с возможным потенциалом снижения рисков колоректального рака у коморбидных пациентов с запором, что требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Заключение

Подводя итог, следует подчеркнуть, что хронический запор не является изолированным состоянием, а закономерно вписывается в картину различных коморбидных заболеваний. Ведение пациентов с хроническим запором в условиях коморбидности представляет собой сложную клиническую задачу, ввиду параллельно растущих рисков: увеличивается распространенность самого запора и одновременно накапливаются сердечно-сосудистые, эндокринные и неврологические нарушения. Данный факт обязывает клинициста рассматривать запор не как доброкачественный симптом, а как потенциальный маркер системного неблагополучия. Ключевым принципом терапии в этой ситуации становится безопасность: выбор слабительных средств должен производиться с учетом их влияния на электролитный баланс, лекарственные взаимодействия и метаболический профиль пожилого коморбидного пациента.

Именно поэтому, лактулоза (Дюфалак) занимает особое место в лечении запоров благодаря

уникальному сочетанию осмотического и пребиотического механизмов. Двойное действие препарата позволяет не только быстро и безопасно восстановить пассаж кишечного содержимого, но и скорректировать микробиоценоз, оказывая противовоспалительный эффект. Для коморбидных пациентов, у которых риск полипрагмазии и метаболических нарушений особенно высок, ключевыми преимуществами лактулозы являются гликемическая нейтральность, минимальный риск лекарственных взаимодействий и отсутствие привыкания. Согласно клиническим рекомендациям, лактулоза является препаратом первой линии в лечении запора, особенно при ведении пациентов в сочетании с хроническими заболеваниями. Подтверждением ее эффективности служит длительная (до 4 месяцев или до 6 месяцев в педиатрической практике) ремиссия после завершения курса терапии, продолжительностью 4–6 недель.

Литература | References

1. Serkova M. Yu., Avalueva E.B., Sitkin S.I. Chronic constipation: focus on microbiome-targeted therapies with prebiotics, probiotics, and synbiotics. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(5):280–296. (in Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2024–52–026.
Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Ситкин С.И. Хронический запор: фокус на микро-биом-модулирующей терапии пребиотиками, про-биотиками и синбиотиками. *Альманах клинической медицины*. 2024;52(5):280–296. doi: 10.18786/2072–0505–2024–52–026.
2. Neri L, Basilisco G, Corazziari E. Constipation severity is associated with productivity losses and health-care utilization in patients with chronic constipation. *United European Gastroenterol J*. 2014;2:138–47. doi: 10.1177/2050640614528175.
3. Menees S.B., Guentner A., Chey S.W., Saad R., Chey W.D. How Do US Gastroenterologists Use Over-the-Counter and Prescription Medications in Patients With Gastroesophageal Reflux and Chronic Constipation? *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1516–25. doi: 10.1038/ajg.2015.156.
4. Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
5. Harari D. Constipation. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6. New York, USA: McGraw-Hill Companies; 2009. pp. 1103–22.
6. Coyne KS, Cash B, Kopp Z, Murphy S, Smith GJ, Davidson GA. The prevalence of chronic constipation and fecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*. 2011;107:254–61. doi: 10.1111/j.1464–410X.2010.09446.x.
7. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. *Aging*. 1991;3:161–70. doi: 10.1007/BF03323997.
8. Fominykh Yu.A., Pugachev P.V., Matveeva E.O., Shotik A.V. Features of chronic constipation in patients of older age groups. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):92–103. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2025.67.77.005.
Фоминых Ю.А., Пугачев П.В., Матвеева Е.О., Шотик А.В. Особенности хронического запора у пациентов старших возрастных групп. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):92–103. doi: 10.56871/UTJ.2025.67.77.005.
9. Shemerovsky KA. Constipation as a risk factor for colorectal cancer. *Clinical Medicine*. 2005;83(12):60–64. (in Russ.)
Шемеровский КА. Запор – фактор риска колоректального рака. *Клиническая медицина*. 2005;83(12):60–64.
10. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S.H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp. Mol. Med*. 2018;50:1–9. doi: 10.1038/s12276–018–0126-x.
11. Song C., Chai Z., Chen S., Zhang H., Zhang X., Zhou Y. Intestinal mucus components and secretion mechanisms: What we do and do not know. *Exp. Mol. Med*. 2023;55:681–691. doi: 10.1038/s12276–023–00960-y.
12. Horowitz A., Chanez-Paredes S.D., Haest X., Turner J.R. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2023;20:417–432. doi: 10.1038/s41575–023–00766–3.
13. Wu H., Hu T., Hao H., Hill M.A., Xu C., Liu Z. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases: A concise review. *Eur. Heart J. Open*. 2021;2: oeab029. doi: 10.1093/ehjopen/oeab029.
14. Oikonomou I., Papageorgiou A., de Lastic A.L. et al. Gut barrier dysfunction, endotoxemia and inflammatory response in STEMI patients and effect of primary PCI. *Am.J. Med Sci*. 2024;368:485–493. doi: 10.1016/j.amjms.2024.07.004.
15. Zhao J., Zhang Q., Cheng W. et al. Heart–gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc. Res*. 2023;119:1390. doi: 10.1093/cvr/cvad023.
16. Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. 2017;32:300. doi: 10.1264/jsme2.ME17017.

17. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336:1262–1267. doi: 10.1126/science.1223813.
18. Donaldson G.P., Lee S.M., Mazmanian S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:20–32. doi: 10.1038/nrmicro3552.
19. Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, Wang H, Wang G, Zhao J, Chen W. Crosstalk between the gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: Potential mechanisms and microbiota modulation. *Nutrients*. 2022;14(18):3704. doi: 10.3390/nu14183704.
20. Chen W, Zhang S, Wu J, Ye T, Wang S, Wang P, et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:236–41. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.037.
21. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575–84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
22. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576–85. doi: 10.1038/nm.3145.
23. Rivera K, Gonzalez L, Bravo L, Manjarres L, Andia ME. The gut-heart axis: molecular perspectives and implications for myocardial infarction. *Int J Mol Sci*. 2024;25:12465. doi: 10.3390/ijms252212465.
24. Judkins CP, Wang Y, Jelinic M, Bobik A, Vinh A, Sobey CG, et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci Rep*. 2023;13:10943. doi: 10.1038/s41598-023-38068-y.
25. Hara K, Hirowatari Y, Yoshika M, Komiyama Y, Tsuka Y, Takahashi H. The ratio of plasma to whole-blood serotonin may be a novel marker of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Lab Clin Med*. 2004;144:31–7. doi: 10.1016/j.lab.2004.03.014.
26. Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation*. 1999;100:483–9. doi: 10.1161/01.CIR.100.5.483.
27. Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015; 95 (28): 2288–2890.
28. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, Michel C, Riottot M, Andrieux C, Guillemot F, Dyard F, Flourié B. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Apr 15;19(8):889–99. doi: 10.1111/j.1365–2036.2004.01918.x.
29. Timofeeva A.V., Moiseeva Yu.N., Libov I.A. Duphalac in the treatment of constipation in elderly patients suffering from cardiovascular diseases. *RMJ*. 2007;6:464. (in Russ.) Тимофеева А.В., Моисеева Ю.Н., Либов И.А. Дюфалак в лечении запора у пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. *РМЖ*. 2007;6:464.
30. Prasad V.G., Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol*. 2017;36:11–22. doi: 10.1007/s12664-016-0724-2.
31. Fritz E, Hammer HF, Lipp RW, Högenauer C, Stauber R, Hammer J. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:259–268. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02244.x.
32. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, Michel C, Riottot M, Andrieux C, Guillemot F, Dyard F, Flourié B. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:889–899. doi: 10.1111/j.1365–2036.2004.01918.x.
33. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*. 2001;24:371–381. doi: 10.2337/diacare.24.2.371.
34. Piper MS, Saad RJ. Diabetes Mellitus and the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15:460–474. doi: 10.1007/s11938-017-0151-1.
35. Wei L., Ji L., Miao Y. et al. Constipation in DM are associated with both poor glycemic control and diabetic complications: Current status and future directions. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115202. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115202.
36. Overduin J, Tylee TS, Frayo RS, Cummings DE. Hyperosmolarity in the small intestine contributes to postprandial ghrelin suppression. *Am J Physiology-Gastrointestinal Liver Physiol*. 2014;306(12): G1108–G116. doi: 10.1152/ajpgi.00072.2014.
37. Ropert A, Cherbut C, Rozé C, Le Quellec A, Holst J, Fu-Cheng X. et al. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*. 1996;111(2):289–96. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690193.
38. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2014;111(7):1147–61. doi: 10.1017/S0007114513003607.
39. Chu N, Ling J, Jie H, Leung K, Poon E. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 15;13:956203. doi: 10.3389/fendo.2022.956203.
40. Mizota T, Mori T, Yaeshima T, Yanagida T, Iwatsuki K, Ishibashi N, et al. Effects of low dosages of lactulose on the intestinal function of healthy adults. *Milchwissenschaft*. 2002;57(6):312–5.
41. Venema K, van Nuenen MH, van den Heuvel EG, Pool W, van der Vossen JM. The effect of lactulose on the composition of the intestinal microbiota and short-chain fatty acid production in human volunteers and a computer-controlled model of the proximal large intestine. *Microbial Ecol Health Dis*. 2003;15(2–3):94–105. doi: 10.1080/08910600310019895.
42. Schönfeld P, Wojtczak L. Short-and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*. 2016;57(6):943–54. doi: 10.1194/jlr.R067629.
43. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206. doi: 10.1007/s13668-018-0248-8.
44. Mooranian A, Zamani N, Takechi R, Luna G, Mikov M, Goločorbin-Kon S, et al. Modulatory nano/micro effects of diabetes development on pharmacology of primary and secondary bile acids concentrations. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(8):900–9. doi: 10.2174/1389450121666200204115121.
45. Mooranian A, Zamani N, Takechi R, Al-Sallami H, Mikov M, Goločorbin-Kon S, et al. Pharmacological effects of nanoencapsulation of human-based dosing of probucol on ratio of secondary to primary bile acids in gut, during induction and progression of type 1 diabetes. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol*. 2018;46(sup3): S748–S754. doi: 10.1080/21691401.2018.1511572.

46. Lu J, Wang S, Li M, Gao Z, Xu Y, Zhao X, et al. Association of serum bile acids profile and pathway dysregulation with the risk of developing diabetes among normoglycemic chinese adults: Findings from the 4C study. *Diabetes Care*. 2021;44(2):499–510. doi: 10.2337/dc20–0884.
47. Pieber T.R., Svehlikova E., Mursic I. et al. Blood glucose response after oral lactulose intake in type 2 diabetic individuals. *World J Diabetes*. 2021;12(6):893–907. doi: 10.4239/WJD.V12.I6.893.
48. Vincent AD, Wang XY, Parsons SP, Khan WI, Huizinga JD. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5): G896–G907. doi: 10.1152/ajpgi.00237.2017.
49. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359–404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011.
50. Alsheridah N, Akhtar S. Diet, obesity and colorectal carcinoma risk: results from a national cancer registry-based middle-eastern study. *BMC Cancer*. 2018;18:1–10. doi: 10.1186/s12885–018–5132–9.
51. Delgado-Aros S, Locke GR, 3rd, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1801–1806. doi: 10.1111/j.1572–0241.2004.30887.x.
52. Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am Coll Gastroenterol*. 2004;99(9):1807–1814. doi: 10.1111/j.1572–0241.2004.30388.x.
53. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013; 9:191–200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
54. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V. et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2023;19(20):275–293. doi: 10.1007/S11739–023–03374-W.
55. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev*. 1990;70:567–590. doi: 10.1152/physrev.1990.70.2.567.
56. Blaak E.E., Canfora E.E., Theis S. et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*. 2020;11:411–455. doi: 10.3920/BM2020.0057.
57. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:461–478. doi: 10.1038/s41575–019–0157–3.
58. Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M. Sh., Shestakova M.V. New views on the state of intestinal microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019; 22:253–262. doi: 10.14341/DM10194–9234.
- Покровская Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2019;22:253–262. doi: 10.14341/DM10194–9234.
59. Iqbal M, Yu Q, Tang J, Xiang J. Unraveling the gut microbiota's role in obesity: key metabolites, microbial species, and therapeutic insights. *J Bacteriol*. 2025 May 22;207(5): e0047924. doi: 10.1128/jb.00479–24.
60. Shen C, Cai C, Zhang Y, Xu H, Wu Y, Xu T, Mao Y. Global burden of colorectal cancer and associated risk factors in young-older adults: Trends from 1990 to 2021 with projections to 2050. *Medicine (Baltimore)*. 2026 Feb 6;105(6): e47448. doi: 10.1097/MD.00000000000047448.
61. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
62. He Y, Wang X, Zhou M, Li L, Han T, He J, Mai W, Li X. Global, regional and national burden of colon and rectum cancer: a systematic analysis of prevalence, incidence, deaths and DALYs from 1990 to 2021 using data from the Global Burden of Disease Study 2021 with projections to 2036. *BMJ Open*. 2025 Oct 6;15(10): e100042. doi: 10.1136/bmjopen-2025–100042.
63. Aierken A, Aizezi Y, Atabieke F, Rehaman M, Aierken M, Li SX. No bidirectional relationship between constipation and colorectal cancer in European and Asian populations: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Oct 25;103(43): e40206. doi: 10.1097/MD.00000000000040206.
64. Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, Gaskins HR, Bharucha AE. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2016;150:367–79.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.005.
65. Yang L, Wang Y, Zhang Y, Li W, Jiang S, Qian D, Duan J. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106:6899–6913. doi: 10.1007/s00253–022–12197–2.
66. Galan-Ros J, Ramos-Arenas V, Conesa-Zamora P. Predictive values of colon microbiota in the treatment response to colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2020;21:1045–1059. doi: 10.2217/pgs-2020–0044.
67. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:691–706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165.
68. Livzan M.A., Bordin D.S., Abdulkhakov S.R. Constipation, intestinal microbiota and comorbid pathology: the search for an optimal approach to patient management. *Russian Medical Inquiry*. 2025;9(9):596–605 (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2025–9–9–9.
- Ливзан М.А., Бордин Д.С., Абдулхаков С.Р. Запор, кишечная микробиота и коморбидная патология: поиск оптимального подхода к ведению пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025;9(9):596–605. doi: 10.32364/2587–6821–2025–9–9–9.
69. Hefny AF, Ayad AZ, Matev N, Bashir MO. Intestinal obstruction caused by a laxative drug (Psyllium): A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2018;52:59–62. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.10.001.
70. General characteristics of the medicinal product Mukofalk®, granules for the preparation of an oral suspension (orange flavor), LP-No. (009297)-(RG-RU) dated 18.05.2026. (in Russ.)
Общая характеристика лекарственного препарата Мукофальк®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (со вкусом апельсина), ЛП-№ (009297)-(ПГ-RU) от 18.05.2026.

К статье

Хронический запор у коморбидного пациента – место лактулозы в терапии сложного пациента (стр. 51–60)

To article

Chronic constipation in a comorbid patient – the place of lactulose in the therapy of a complex patient (p. 51–60)

Рисунок 1.

(А) Схематическое представление основных компонентов кишечного барьера. (В) Соединительные комплексы, связывающие соседние эпителиальные клетки в нормальном и нарушенном кишечном барьере [10].

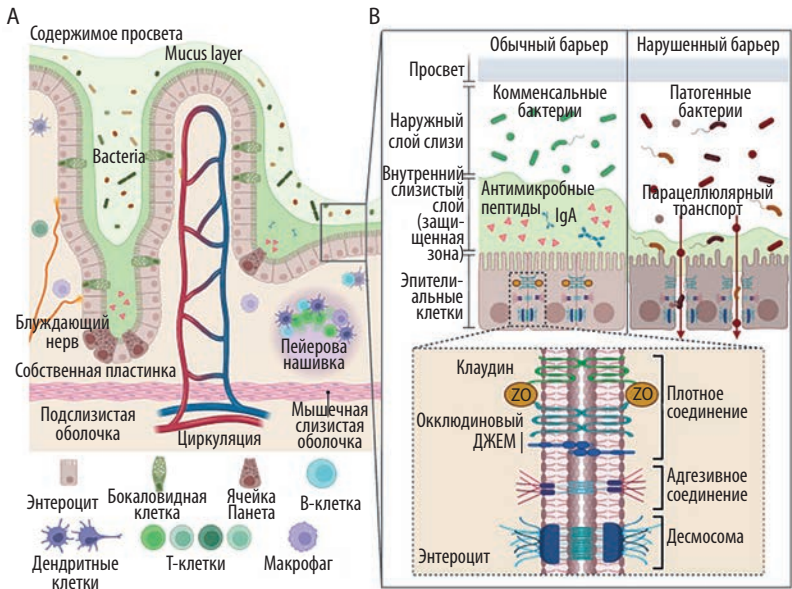


Рисунок 2.

Распределение микробиоты в разных отделах ЖКТ.

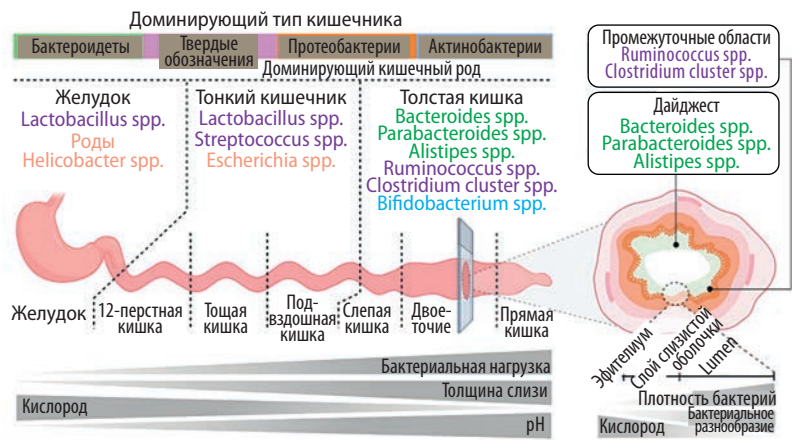


Рисунок 3.

Участие лактулозы в метаболизме организма.

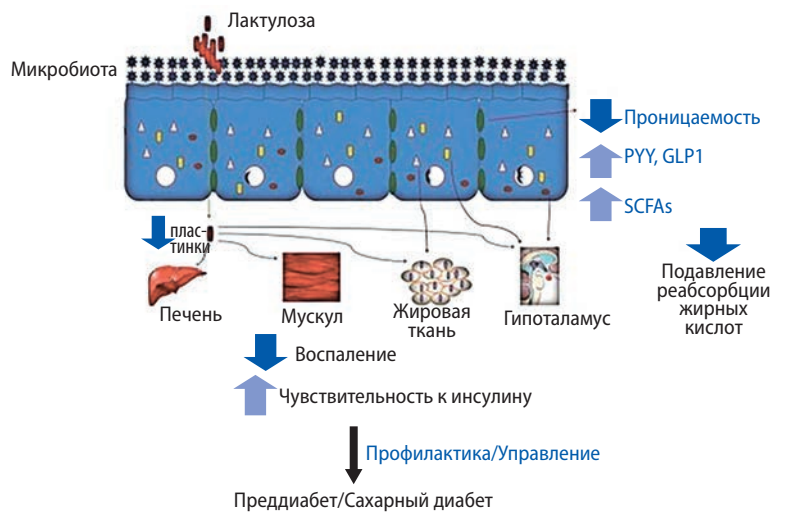


Рисунок 4.

Роль короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в патогенезе ожирения [59].

