ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИЛЛИУМА И ЛАКТУЛОЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА ПРИ ЕГО СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Шестаков В. А., Маев И. В.
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE EFFECTIVENESS OF PSYLLIUM AND LACTULOSE IN TREATMENT OF FUNCTIONAL CONSTIPATION WHEN COMBINED WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Maevskaya E. A., Cucheryavy Y. A., Cheremushkin S. V., Shestakov V. A., Mayev I. V.
Moscow state medical dental University named A.I. Evdokimov Ministry of health of the Russian Federation

Маевская Евгения Андреевна
Maevskaya Eugeniya A.
evgenia.maevsckaja@yandex.ru

Маевская Евгения Андреевна — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Кучерявый Юрий Александрович — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, кандидат медицинских наук
Черемушкин Сергей Викторович — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, кандидат медицинских наук
Шестаков Вячеслав Александрович — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, доктор медицинских наук
Маев Игорь Вениаминович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ

Резюме

Цель исследования: Оценить эффективность длительной терапии пищевыми волокнами (ПВ) или лактулозой на течение функционального запора при его сочетании с неалкогольным стеатогепатитом.

Материал и методы. Было проведено открытое проспективное сравнительное исследование в параллельных группах с включением 102 пациентов с НАСГ, среди которых были выделены пациенты с признаками функционального запора. Основную группу составили 70 человек (НАСГ и функциональный запор), группу сравнения 32 человека только с НАСГ. Пациенты основной группы были рандомизированы на две равные подгруппы по 30 человек IA и IB, дифференцированные по терапии функционального запора: пациентам IA подгруппы в дополнение к модификации образа жизни назначался препарат лактулозы, пациентам IB — препарат пищевых волокон (псиллиум). Всем пациентам 1 раз в 3 месяца выполнялась динамическая оценка специфичных маркеров функционального запора, частоты дефекации, типа стула, показателей качества жизни, регистрация синдрома избыточного бактериального роста. Период наблюдения пациентов составил 6 месяцев.

Результаты. За период 6-ти месячного наблюдения наиболее значимого регресса маркеров функционального запора (натуживания, частоты дефекации), лучшей переносимости терапии, включая менее выраженные побочные эффекты, достоверно большей редукции синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) ($p < 0,05$) удалось достичь только в подгруппе пищевых волокон, что отразилось в статистически более значимом улучшении показателей качества жизни, чем в подгруппе лактулозы.

Заключение: длительная терапия функционального запора псиллиумом характеризуется более выраженным слабительным действием, лучше переносится, снижает выраженность СИБР, что закономерно сказывается на улучшении качества жизни по сравнению с лактулозой.

Ключевые слова: коморбидная патология, функциональный запор, неалкогольный стеатогепатит, лечение, псиллиум, лактулоза

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 139 (3): 38–47

Summary

The aim of the study was to Evaluate the effectiveness of long-term therapy dietary fiber (DF) or lactulose on the course of functional constipation when combined with nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Material and methods. Was conducted an open prospective comparative study in parallel groups with the inclusion of 102 patients with NASH, among whom were allocated to patients with symptoms of functional constipation. The main group consisted of 70 people (NASH and functional constipation), a comparison group of 32 people with just NASH. The main group patients were randomized into two equal subgroups of 30 people IA and IB, differentiated by the treatment of functional constipation: patients of subgroup IA in addition to modification of lifestyle was prescribed the drug lactulose, patients IB — preparation of dietary fiber (psyllium). All patients 1 time per 3 months was carried out dynamic assessment of specific markers of functional constipation, frequency of defecation, stool type, indicators of quality of life, check bacterial overgrowth syndrome. The observation period of the patients was 6 months.

Results. For the period 6-month observation the most significant regression of markers of functional constipation (natureline, frequency of defecation), better tolerance of therapy, including less pronounced side effects significantly greater reduction of bacterial overgrowth syndrome ($p < 0.05$) was achieved only in the subgroup of dietary fiber, which is reflected in a statistically more significant improvement in quality of life than in the subgroup of lactulose.

Conclusion: long-term treatment of functional constipation with psyllium is characterized by a more pronounced laxative effect, better tolerated, reduces the severity bacterial overgrowth syndrome that regularly impact on improving the quality of life compared with lactulose.

Keywords: comorbid pathology, functional constipation, non-alcoholic steatohepatitis, treatment, psyllium, lactulose

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 139 (3): 38–47

Введение

Рост распространенности сочетанной патологии органов пищеварения в популяции современных людей определят повышенный интерес исследователей в разных регионах мира [1, 2], включая метаболически-обусловленные и функциональные заболевания, например функциональный запор (ФЗ) на фоне неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Такое коморбидное течение патологий является недостаточно изученным с точки зрения патогенеза, хотя уже сейчас становится очевидным наличие неких общностей и особенностей течения, требущих применения препаратов с плейотропным действием, способных корректировать и метаболические, и функциональные нарушения.

Лактулоза и пищевые волокна (ПВ) признаны как достаточно эффективные препараты для лечения запора в мировой гастроэнтерологической практике [3, 4, 5], при этом ряд исследований демонстрируют их положительное влияние и на нарушения липидного [6], углеводного обмена [7], массу тела [8] и дисбиотические нарушения [9], что крайне актуально для пациентов с выше обозначенной сочетанной патологией. Предполагая наличие возможных особенностей клинического течения ФЗ при его сочетании с НАСГ и отсутствие в открытом доступе данных об эффективность лактулозы или псиллиума у таких пациентов, предопределило не только выбор препаратов, но и фокус нашего внимания. Данные о некоторых особенностях течения коморбидной патологии и степени положительного влияния комбинированной терапии с лактулозой и ПВ на течения НАСГ опубликованы в наших предыдущих работах [10, 11], что позволяет лишь кратко упомянуть их в настоящей статье. Целью данной части исследования является оценка эффективности влияния комбинированой терапии с ПВ и лактулозой на течение ФЗ при его сочетании с НАСГ.

Материалы и методы исследования

С 2012 по 2015 гг. в НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМС У им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ) проведено открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование. Исходно отбирались пациенты с НАСГ, среди которых выявлялись лица с ФЗ, что позволило сформировать 2 группы: основная (пациенты с НАСГ и ФЗ) и группа сравнения (пациенты с НАСГ без патологии кишечника), необходимая для сравнения результатов дыхательных тестов на СИБР.

После подписания информированного согласия, проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр и лабораторно-инструментальный скрининг с последующей оценкой критериев включения/невключения в исследование, которые более подробно представлены ниже (*табл. 1*).

После первоначальной оценки всех пациентов на соответствие критериям НАСГ и функционального

Таблица 1
Критерии включения и невключения.

Критерии включения в исследование: 1. Пациенты от 18 до 65 лет с лабораторными признаками НАСГ: цитолиз не более 4 норм (АЛТ, АСТ) и допустимым повышением ГГТП, ЩФ не более 2 N 2. ИМТ ≥ 25,1 кг/м^2 и наличие клинических признаков абдоминально-висцерального ожирения (окружность талии у женщин > 88 см, у мужчин > 102 см) [12] 3. Эхографические признаки, не противоречащие диагнозу НАСГ (по данным УЗИ печени)
Дополнительный критерий включения в основную группу: Соответствие диагнозу функциональный запор (Римские критерии III, 2006 г.) [13]
Общие критерии невключения в исследование 1. Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах (более 8 баллов по AUDIT); 2. Органическая патология кишечника (колиты любой этиологии, и др.) 2.1. Органическая патология пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (эрозии, язвенные поражения); 3. Наличие признаков патологии печени, отличной от НАСГ (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, аутоиммунные поражения печени, болезни накопления, наследственная гипербилирубинемия); 4. Значимое снижение массы тела в течение ближайших 3 месяцев до включения в исследование (≥ 10 % от исходной); 5. Уровень общего холестерина (ХС) > 6,5 ммоль/л и др. критерии дислипидемии, требующей коррекции гиполипидемическими препаратами; 6. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), наличие более двух факторов риска ИБС, ранний период после инфаркта миокарда и нестабильной Стенокардии; 7. Верифицированный ранее СД 1-го и 2-го типов или его признаки по ряду показателей (глюкоза плазмы крови натощак в плазме, ПГТТ, HbAlc HOMA-IR) 8. Гипербилирубинемия; 9. Артериальное давление ≤ 130/85 мм рт. ст. 10. Любые хирургические вмешательства на желчном пузыре, мелких протоках, поджелудочной железе, тонкой и толстой кишке в анамнезе; 11. Гипофункция щитовидной железы на момент обследования; 12. Тяжелая соматическая патология, которая может повлиять на результаты лечения и затруднить интерпретацию результатов (иммунодефицит, онкологические заболевания различной локализации, тяжелая сердечная или почечная недостаточность, распространенный атеросклероз сосудов) 13. Употребление в течение последнего месяца препаратов с антибактериальным, сахароснижающим, гепатопротекторным, пре- и пробиотическим действием, статинов и комбинированных оральных контрацептивов; 14. Беременность, период лактации

запора (основная группа) и только критериям НАСГ (группа сравнения), вторым этапом была произведена рандомизация пациентов основной группы на 2 сопоставимые подгруппы (IA и IB), различные по терапии ФЗ. В соответствии с актуальными рекомендациями по терапии НАСГ [12, 14, 15], всем пациентам была назначено базисное лечение, которое заключалось в модификации образа жизни: гипокалорийное питание (снижение общей калорийности рациона на 25 % от исходного уровня с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов) и физическая нагрузка виде ходьбы (в среднем темпе по 20 минут 5 дней в неделю). В дополнение к модификации образа жизни пациенты IA подгруппы для коррекции констипации был назначен препарат лактулозы (средняя доза 39,0±3,5 мл в сутки), пациентам IB подгруппы препарат псиллиума (14,3±3,8 г/сутки).

Стоит отметить, что особое внимание уделялось диагностике функционального запора, которая базировалась на Римских критериях III пересмотра совокупно с отсутствием у пациента красных флагов, абдоминальной боли и жидкого стула в анамнезе [13].

Этические аспекты исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью специализированного программного обеспечения Statistica® 8.0 (StatSoft, США). Для сравнения групп по количественным признакам применялся метод описательной и непараметрической статистики — U-критерий Манна–Уитни, для сравнения показателей в динамике внутри групп критерий Вилкоксона. Различия между несколькими группами показателей изучали с помощью метода Краскела–Уоллиса. Полученные результаты оценивались как статистически достоверные при значениях $p<0,05$

Жалоба		исходно	3 месяца	6 месяцев
Натуживание	IA подгруппа	30 (85,7 %)	21 (67,7 %)	18 (60,0 %)*
	IB подгруппа	29 (82,8 %)	23 (74,2 %)	15 (48,4 %)*
Твердый кал	IA подгруппа	20 (57,1 %)	16 (51,6 %)	12 (38,7 %)
	IB подгруппа	18 (51,4 %)	16 (51,6 %)	13 (41,9 %)
Ощущение неполного опорожнения	IA подгруппа	31 (88,6 %)	21 (67,7 %)	16 (51,6 %)
	IB подгруппа	33 (94,3)%	25 (80,6 %)	18 (58,1 %)
Мануальное пособие	IA подгруппа	6 (17,1 %)	4 (13,3 %)	3 (10,0 %)
	IB подгруппа	5 (14,3 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)
Редкая дефекация	IA подгруппа	23 (65,7 %)	16 (51,6 %)	10 (32,2 %)*
	IB подгруппа	25 (71,4 %)	19 (61,2 %)	7 (23,3 %)*

Таблица 2.
Динамика жалоб пациентов с ФЗ на фоне лечения,%.

Примечание:
* p — достоверность отличия финальных значений величины в IA и IB подгруппах (p < 0,05).

Результаты исследования

В исследование было включено 102 пациента, соответствовавших критериям включения, из них в основную группу вошло 70 человек с НАСГ и функциональным запором, которые впоследствии были рандомизированы на две равные подгруппы IA и IB, дифференцированные по терапии функционального запора. Группу сравнения составили 32 человека только с НАСГ. Группы были однородны по возрасту и полу: средний возраст пациентов составлял 47,7±10,7 лет, преобладал женский пол, достигая максимума в 59 % (19 больных) в группе сравнения. Длительность анамнеза запора превышала длительность анамнеза стеатогепатита и составляла 11,4±4,7 лет.

Исходные клинико-лабораторные отличия пациентов в сравниваемых группах представлены в наших предыдущих публикациях [10, 11]. Натуживание, ощущение неполного опорожнения кишечника и редкая дефекация были ведущим и жалобами у всех пациентов с функциональным запором: натуживаним страдало 59 пациентов (84,3 %), ощущение неполного опорожнения беспокоило 64 пациентов (91,4 %), на редкую дефекацию жаловалось 48 пациента (68,6 %). Преобладающими типами стула для группы с хроническим запором были тип 1–3 по Бристольской шкале [16]. Для всех пациентов с запором отмечалось статистически достоверное снижение показателей и физического и психического компонента здоровья, согласно неспецифичному и широко применяемому вопроснику SF-36 («SF-36 Health Status Survey») [17] в сравнении с пациентами без установленного диагноза функционального запора. Полученные результаты согласовывались и с результатами более специфичного для запора вопросника PAC-QOL («Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire») [18] с оценкой уровня физического, психологического дискомфорта, беспокойства и удовлетворенности — пациенты с запором характеризовались довольно высоким уровнем физического (14,49±1,5 баллов), психологического дискомфорта (22,15±2,0 баллов), озабоченности своим состоянием (39,2±4,0 балла) и низкой удовлетворенностью проводимым ранее лечением (2,82±1,3 балла). Пациенты с ФЗ также характеризовались достоверно более частой ассоциацией с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой: 65,7 % против 43,7 % больных (p=0,014) у пациентов с группы сравнения.

Отслеживая динамику симптомов ФЗ на фоне дифференцированной фармакотерапии с лактулозой или ПВ в течение 6 месяцев наблюдения у пациентов с НАСГ мы получили достоверную тенденцию к уменьшению выраженности жалоб (*таблица 2*) в обеих подгруппах.

Межгрупповое сравнение к концу периода наблюдения выявило преимущество ПВ перед лактулозой с точки зрения выраженности натуживания (p=0,00162) и частоты дефекации (p=0,00165), выраженность остальных жалоб пациентов к 6-му месяцу лечения была сопоставима. Оценивая частоту дефекации в подгруппах, принимая во внимание исходную однородность 1A и 1B подгрупп, на фоне терапии наиболее выраженная положительная динамика по увеличению частоты дефекации отмечалась в подгруппе ПВ, где статистически достоверные отличия частоты дефекации были получены между всеми тремя визитами (p=0,00137 между 1 и 3 месяцем, p=0,0014 между 3 и 6 месяцем, p=0,00123 между 1 и 6 месяцем наблюдения), что продемонстрировано *в таблице 3.*

Группа	исходно	3 месяца	6 месяцев
IA подгруппа	2,1±0,2 [1,3]	3,6±0,2 [1,2]	4,4±0,2 [2,3,7]
IB подгруппа	2,3±0,2 [4,6]	3,8±0,2 [4,5]	4,9±0,2 [5,6,7]

Таблица 3.
Динамика частоты дефекации больных на фоне лечения, M±m.

Примечание:
p — критерий статистической значимости различий между группами
[1] p — достоверность отличия величины между 1 и 3 месяцем для IA (p < 0,05);
[2] p — достоверность отличия величины между 3 и 6 месяцами для IA (p < 0,05);
[3] p — достоверность отличия величины между 1 и 3 месяцем для IA (p < 0,05);
[4] p — достоверность отличия величины между 1 и 3 месяцем для IB (p < 0,05);
[5] p — достоверность отличия величины между 3 и 6 месяцем для IB (p < 0,05);
[6] p — достоверность отличия величины между 1 и 6 месяцем для IB (p < 0,05);
[7] p — достоверность отличия величины между IA и IB подгруппами (p < 0,05).

Таблица 4.
Динамика частоты патологического типа стула по Бристольской шкале больных на фоне лечении,%.

Группа	исходно	3 месяца	6 месяцев
IA (лактулоза)	97,0[1, 3]	59,0[1, 2]	36,2[2, 3, 7]
IB (пищевые волокна)	98,0[4, 6]	76,0[4, 5]	45,7[5, 6, 7]

Примечание:
p — критерий статистической значимости различий между группами
[1] p — достоверность отличия величины между 1 и 6 визитом для IA ($p < 0,05$);
[2] p — достоверность отличия величины между 6 и 9 визитом для IA ($p < 0,05$);
[3] p — достоверность отличия величины между 1 и 9 визитом для IA ($p < 0,05$);
[4] p — достоверность отличия величины между 1 и 6 визитом для IB ($p < 0,05$);
[5] p — достоверность отличия величины между 6 и 9 визитом для IB ($p < 0,05$);
[6] p — достоверность отличия величины между 1 и 9 визитом для IB ($p < 0,05$);
[7] p — достоверность отличия величины между IA и IB подгруппами ($p < 0,05$).

Таблица 5.
Побочные эффекты терапии.

Жалоба		3 месяца	6 месяцев
Метеоризм	IA подгруппа	58,1 % (18)	38,7 % (12)*
	IB подгруппа	48,3 % (15)	19,3 % (6)*
Кишечные колики	IA подгруппа	41,9 % (13)	19,3 % (6)*
	IB подгруппа	25,8 % (8)	9,7 % (3)*
Тошнота	IA подгруппа	16,1 % (5)	3,2 % (1)
	IB подгруппа	5,7 % (2)	0 % (0)
Рвота	IA подгруппа	3,2 % (1)	0 % (0)
	IB подгруппа	0 % (0)	0 % (0)

Примечание:
* p — достоверность отличия финальной величины между IA и IB подгруппами ($p < 0,05$).

При межгрупповом анализе финальных значений частоты дефекации между подгруппами с ФЗ было выявлено статистически достоверное преимущество в достижении нормальной частоты стула у подгруппы, получающей ПВ, в сравнении с подгруппой лактулозы (p=0,00113), что также отражено в таблице 3. При оценке динамики частоты регистрации патологических типов стула за период 6-ти месячного наблюдения в подгруппах с ФЗ наблюдалась достоверная тенденция к снижению процента патологического типа стула между каждым из визитов ($p<0,05$ в подгруппах IA и IB между всеми визитами). Межгрупповой анализ выявил достоверные отличия (p=0,00135) финальных значений процента патологического типа стула подгруппы лактулозы и подгруппы ПВ, где он при сравнении оставался достоверно выше к концу лечения (*таблица 4*).

Важным параметром оценки проводимой терапии с лактулозой или ПВ была регистрация и степень выраженности побочных явлений в течение всех 6-ти месяцев наблюдения, частота основных представлена *в таблице 5*.

Стоит отметить, что на протяжении всего периода терапии хронического запора у всех пациентов, что крайне значимо, отсутствовали серьезные нежелательные явления, что в целом свидетельствует о безопасности лечения. Исходя из табличных данных, очевидно, что среди прочих побочных явлений к окончанию периода наблюдения подгруппа, получающая лактулозу, имела достоверно более высокую частоту метеоризма (p=0,00023) и кишечных колик в сравнении с подгруппой ПВ (p=0,00017), что послужило причиной отсева части пациентов (4 человека), у которых эти жалобы оставались упорными. Выраженность тошноты к завершению периода наблюдения не отличалась между подгруппами. Кожных высыпаний, зуда и других появлений аллергических реакций на фоне приема лактулозы и ПВ зафиксировано не было. Более редкие побочные явления, как то головокружение, сухость во рту и прочие, которые являлись единичными и могли быть не связаны с проводимы лечением, нами не учитывались.

Для оценки влияния комбинированной терапии на течение СИБР, как одного из важнейших компонентов развития НАСГ, также способного влиять на течение функциональной патологии, всем пациентам выполнялся динамический контроль параметров дыхательного теста. В ходе динамического наблюдения к 6-му месяцу терапии в группах ПВ и лактулозы отмечалась уверенная положительная тенденция по уменьшению частоты регистрации СИБР. Нами получены статистически достоверные отличия между 1, 3 и 6 месяцем наблюдения, чего не отмечалось в группе сравнения, не получавшей терапию препаратами с пребиотическим действием, где динамика была недостоверна (несмотря на формальное снижение процента регистрации патологических пиков дыхательного теста). Межгрупповой анализ финальных значений частоты регистрации СИБР продемонстрировал достоверно более низкие значения в подгруппе ПВ относительно и подгруппы лактулозы (p=0,000691), и группы сравнения, что представлено *на рисунке 1*.

Для наиболее адекватной оценки качества жизни пациентов с функциональным запором в динамике на фоне лечения дважды был применен специфичный «PAC-QOL» (28 вопросов, сгруппированных в 4 подшкалы) [18]. При динамическом наблюдении на фоне терапии в каждой из подгрупп была получена положительная (достоверная) динамика, которая выражалась в улучшения всех параметров наблюдения ($p<0,05$ во всех случаях), при этом в подгруппе ПВ она была наиболее убедительна: статистически достоверные отличия получены практически между всеми визитами для всех шкал,

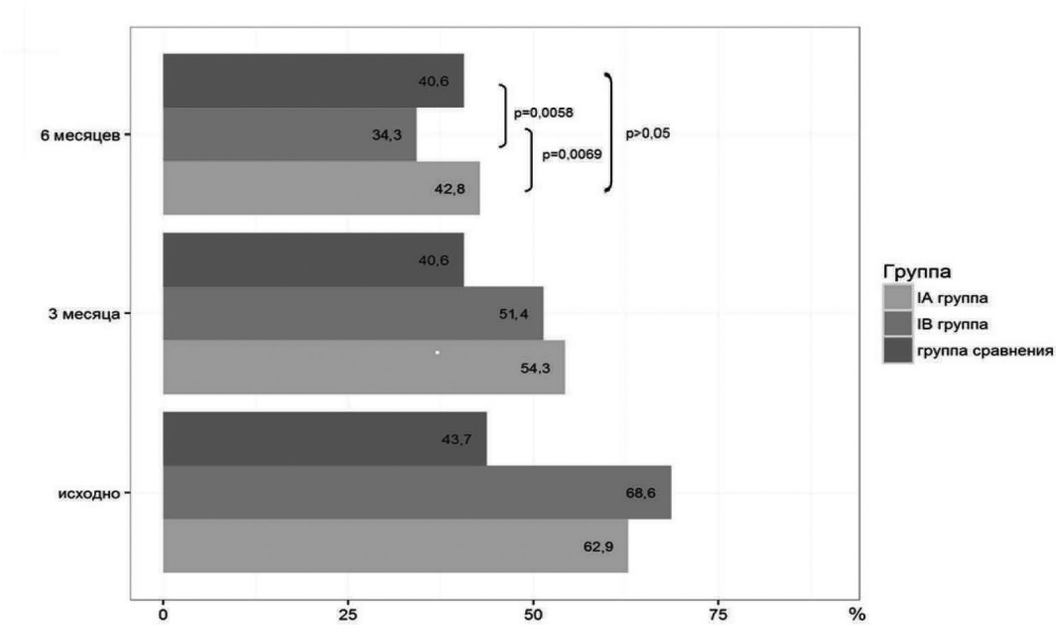

Рисунок 1.
Динамика частоты регистрации СИБР с помощью водородного дыхательного теста на фоне лечения,%.

за исключением шкалы психологического дискомфорта и удовлетворенности, где достоверное изменение баллов зафиксировано лишь между начальными и финальными значениями.

Для подгруппы лактулозы подобная динамика присутствовала в подшкалах физического, психологического дискомфорта и удовлетворенности: достоверное снижение уровня физического и психологического дискомфорта, а также повышение удовлетворенности было достигнуто только к 6 месяцу наблюдения. Межгрупповое сравнение финальных значений выявило статистически достоверное преимущество в подгруппе ПВ по шкалам физического дискомфорта, где он был достоверно ниже (p=0,00023) и удовлетворенности (p=0,000164), где она была достоверно выше в сравнении с другой подгруппой, что совокупно соответствует более высокому качеству жизни.

Таким образом, при динамическом наблюдении, с учетом отсутствия достоверных отличий между подгруппами с ФЗ по частоте жалоб, частоте стула и проценту патологического типа стула, можно сделать вывод, что ПВ являлись более эффективным слабительным в сравнении с лактулозой для пациентов с данной коморбидной патологией, что отражалось в большем регрессе частоты специфичных жалоб, большей частоте дефекаций, однако не сопровождалось значимым уменьшением процента патологического типа стула. Лактулоза также имела достоверное позитивное влияние на симптомы запора, частоту дефекаций и процент патологического типа стула. В подгруппе ПВ на протяжении всего лечения было зафиксирована меньшая частота побочных явлений, лучшая переносимость терапии и статистически достоверная наименьшая частота регистрации СИБР. Достоверное улучшение показателей качества жизни к концу 6-го месяца терапии: снижение уровня физического, психологического дискомфорта, озабоченности своим состоянием и повышение удовлетворенности было отмечено для обеих подгрупп, при этом пищевые волокна имели преимущество по ряду значимых показателей, что также, вероятно, может быть связано и с меньшей частотой побочных явлений в этой подгруппе.

Обсуждение полученных результатов

Анализируя динамику специфичных маркеров запора на фоне терапии уже известными и зарекомендовавшими себя слабительными препаратами, стоит отметить, предсказуемость и во многом сопоставимость полученных результатов с данными других исследователей.

Достоверная тенденция снижения выраженности основных признаков запора: натуживания, ощущения неполного опорожнения кишечника, ощущения твердости кала, снижение частоты применения мануального пособия и увеличение частоты дефекации в обеих подгруппах вполне понятна, учитывая степень эффективности используемых слабительных препаратов [3, 4, 19, 20] и небольшую долю пациентов старшей возрастной группы.

При использовании лактулозы получен хороший клинический эффект, что отражается в статистически значимом увеличении частоты дефекации до 4,4±0,2 неделю, соотносящимся с результатами других работ [24]. Однако, применение ПВ оказалось статистически эффективным не только по сравнению с исходными параметрами, но и показало к последнему месяцу наблюдения

статистически достоверное преимущество в частоте дефекации при межгрупповом сравнении в сравнении с лактулозой. Полученные нами результаты согласуются не только с данными целого ряда работ [21, 4, 22], но и не противоречат результатам систематического обзора [23].

Наилучший результат с точки зрения влияния на частоту дефекации в подгруппе псиллиума согласуется с результатами данных об эффективности псиллиума при ФЗ у пациентов средней возрастной группы [25], которая преобладала ив нашем исследовании. Вероятнее всего, это связано с наличием у ПВ сорбционных свойств, что обеспечивает не только сорбцию желчных кислот, уменьшая внутрипросветное давление, но и удержание в просвете кишки жидкости, что приводит к увеличению объема стула, и совокупно сокращает время толстокишечного транзита [26]. Безусловно, можно встретить отдельные работы, иллюстрирующие отсутствие слабительного эффекта ПВ, включая положительное влияние на частоту дефекации и консистенцию стула [27], однако они единичны, а не все ПВ подобны псиллиуму. Достоверные отличия выраженности натуживания к последнему месяцу наблюдения, процент которого среди жалоб пациентов в группе ПВ был также достоверно ниже, вероятнее всего, связано с достаточно выраженным положительным влиянием псиллиума на консистенцию стула, что подтверждается данными мета-анализа [28], абсолютно справедливо для псиллиума [27] и не отмечается при использовании лактулозы.

Анализируя побочные явления лечения, можно отметить, что частота метеоризма и кишечных колик к 6 месяцу наблюдения была достоверно выше в подгруппе лактулозы (таблица 4), что согласуется с результатами других исследований, демонстрирующих худшую переносимость лактулозы в сравнении с ПВ [19, 20]. Отсутствие в нашем исследовании серьезных нежелательных явлений (SEA) у пациентов также соотносится с данными других исследований, свидетельствующих об удовлетворительном профиле безопасности лактулозы и псиллиума [4, 20, 23, 24].

Оценка качества жизни пациентов с ФЗ согласно специальному опроснику «PAC-QOL», исходно трактовалась как низкая: низкая общая удовлетворенность (сумма трех первых подшкал) и низкие значения самой подшкалы удовлетворенности, оценивающей также и удовлетворенность от проводимого лечения, что соответствует низкому качеству жизни, первоначально определенному у основной группы, согласно SF-36, и согласуется с ранее опубликованными работами [29, 30]. Так, совокупно по первым трем шкалам (физический, психологический дискомфорт, озабоченность своим состоянием) на начало исследования максимальный балл, соответственно отражающий наиболее низкое качество жизни, составлял 96,0, при этом в основной группе и далее после разделения на IA и IB подгруппы он находился в пределах 75,0 (75,61±3,4), что отражает исходно низкое качество жизни. Для шкалы удовлетворенности, значения которой на начало исследования в основной группе не превышали 3,0 баллов (2,82±1,3), также характеризовались как низкие. Уверенная достоверная положительная динамика по подшкалам физического дискомфорта, озабоченности, где достоверные отличия в подгруппе ПВ нами были получены на каждом из 3-х визитов может быть объяснена не только значительным регрессом признаков запора, но и более низким процентом побочных явлений, зафиксированных в течение всего периода наблюдения, чего нельзя сказать о подгруппе лактулозы. Отсутствие изначально высоких значений по подшкале психологического дискомфорта во всех группах пациентов с ФЗ в нашем исследовании объясняется не только отсутствием острой симптоматики, но и длительностью анамнеза, средним возрастом пациентов, которые имели возможность адаптировать свой стиль жизни к проблемам желудочно-кишечного тракта. Наличие недостоверного снижения баллов по подшкале психологического дискомфорта между визитами через 3 и 6 месяцев, то есть снижения уровня психологическгого дискомфорта на фоне лечения, и в группе ПВ, и в группе лактулозы, учитывая исходную сопоставимость этого параметра у подгрупп, объясняется сохранением жалоб у части пациентов не только к середине, но и к последнему месяцу наблюдения. Сравнение финальных значений величин по всем 4-м шкалам к 6 месяцу наблюдения выявило статистически достоверное преимущество подгруппы ПВ по шкалам физического дискомфорта, где баллы были достоверно ниже (соответственно, дискомфорт меньше) и удовлетворенности, где она оказалась выше, что также можно связать с достоверно более высоким процентом побочных явлений в подгруппе лактулозы. Стоит отметить, что при этом в подгруппе ПВ значения удовлетворенности все же не достигли максимально высоких — градация результата «хорошая удовлетворенность» согласно ключу теста, что закономерно в связи с сохранением жалоб у части пациентов. Отсутствие достоверных различий по подшкале беспокойства и озабоченности между подгруппами с запором к концу наблюдения может быть объяснено в целом уменьшением выраженности жалоб по подгруппам (*рисунок 2*).

Исходно нами развивалась концепция о взаимосвязи СИБР и оксидативного стресса [31, 32], играющего значимую роль в развитии НАСГ [33], что косвенно подтвердилось сочетанием достоверно более высокого уровня маркеров цитолиза и частоты регистрации СИБР у той же группы пациентов с НАСГ и функциональным запором и ранее уже представлено в одной из наших публикаций [10]. Одной из основных идей нашей работы основывалась на том, что центральным связующим звеном патогенеза между ожирением, НАСГ и хроническим (функциональным) запором может являться гиперпродукция провоспалительных цитокинов, развивающаяся на фоне ожирения и потенцируемая дисбиотическими явлениями в кишечнике [34], в частности СИБР.

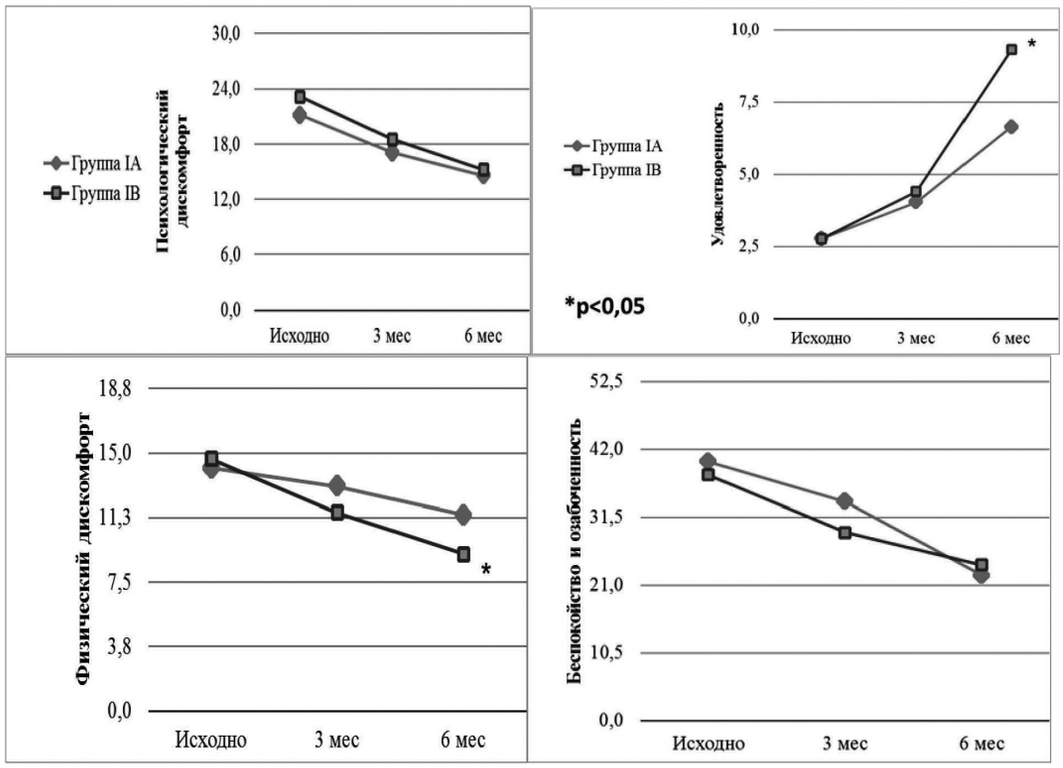

Рисунок 2.
Динамика показателей качества жизни пациентов с функциональным запором согласно опроснику «PAC-QOL».

По мнению некоторых исследователей, именно подобная гиперпродукция увеличивает риск развития функциональных желудочно-кишечных нарушений, в частности и хронического запора [34]. Роль дисбиотических нарушений, включая СИБР, в развитии моторных нарушений кишечника, лежащих в основе запора функционального генеза, исследована недостаточно. Однако, мнение о том, что наличие СИБР повышает риск формирования функциональной патологии кишечника уже подкреплено и эмпирическим опытом применения энтеросептиков при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [35, 36]. Значимость СИБР в развитии СРК подтверждается и результатам нескольких мета-анализов [37, 38]. В рамках данной концепции, которую пока сложно проследить в оригинальных исследованиях именно по функциональному запору, НАСГ и ожирению, полученные данные о СИБР по результатам дыхательных тестов выглядят вполне логично. Так, нами была отмечена достоверно более частая регистрация СИБР при ФЗ у пациентов с НАСГ в сравнении с пациентами без нарушения кишечной функции. Предсказуемы и динамические изменения частоты СИБР на фоне проводимой терапии слабительными препаратами с доказанным пребиотическим действием: в обеих подгруппах с ФЗ, отмечалась уверенная и последовательная динамика снижения частоты регистрации СИБР, при этом достоверно меньшая частота выраженности СИБР была достигнута в подгруппе, получавшей псиллиум. Доказательная база применения псиллиума с целью уменьшения выраженности СИБР пока не сформирована. Наилучший эффект псиллиума спустя 6 месяцев использования относительно коррекции СИБР, с большой долей вероятности объясняется его доказанной способностью к энтеросорбции, сравнимой с диосмектитом [9], что подтверждают и клинические данные [39]. Сорбция псиллиумом микроорганизмов и их токсинов позволяет значимо уменьшить выраженность СИБР, что клинически наблюдалось и в нашей работе. Лактулоза, как признанный стимулятор роста бифидобактерий и лактобактерий, обладающий оппортунистической активностью в отношении некоторых патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, позволяет снижать число продуцентов эндотоксина и уровень эндотоксемии [40] и, что логично, уменьшать выраженность СИБР. Плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности лактулозы при СИБР или других более масштабных работ с точки зрения доказательной медицины в открытом доступе найти не удалось. Отдельные работы демонстрируют положительное влияние лактулозы при СИБР [41], что также прослеживается и в нашей работе и характеризуется последовательным снижением регистрируемой выраженности СИБР в подгруппе лактулозы.

Таким образом, применение ПВ (псиллиум) у пациентов с ФЗ и НАСГ не только позволила достичь наиболее значимого регресса маркеров запора (натуживания, частоты дефекации), но и характеризовалась лучшей переносимостью, включая менее выраженные побочные эффекты, большей редукцией СИБР, что отразилось в более значительным улучшении показателей качества жизни.

Литература

1. Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iaşi City, Romania / I. Chirila, VL. Drug, FD. Petrariu [et al.] // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. — 2012. — Vol.116, № 1. — P. 268–73.
2. *Talley, NJ.* Functional gastrointestinal disorders as a public health problem / N.J. Talley // Neurogastroenterol Motil. — 2008. — Vol. 20(Suppl 1). — P. 121–9.
3. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором / В.Т. Ивашкин, С.Р. Абдулхаков, Е.К. Баранская [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2014. — № 5. — С. 69–75.
4. *Pare, P.* The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner / P. Pare // Can. J. Gastroenterol. — 2011. — 25 (Suppl B). — P. 36B-40B.
5. *Locke, G.III.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelaines on constipation / G.III. Locke, J. Pemberton, S. Philips // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119, № 6. — P. 1761–1766.
6. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Отчет НИИ диетологии и диетотерапии [Электронный ресурс] / И.В. Губарева, Т.Е. Чембарова, М.М. Гинзбург [и др.] // Самара, 2010. — Режим доступа: http://www.mucofalk.ru/download/ginsburg.pdf
7. *Чиркин, В.И.* Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом / В.И. Чиркин, И.А. Лазарев, М.Д. Ардатская // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2012. — № 1. — С. 34–42.
8. *Pal, S.* Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors / S. Pal, S. Radavelli-Bagatini // Obes Rev. — 2012. — Vol. 13, № 11. — P. 1034–47.
9. *Полевая, Е.В.* Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях / Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2011. — № 2. — С. 35–39.
10. Особенности течения неалкогольного стеатогепатита, ассоциированного с хроническим запором / Маевская Е. А., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — № 9. — С. 36–44.
11. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом / Маевская Е. А., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. [и др.] // Лечащий врач. — 2016. — № 4. — С. 1–6.
12. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, JE. Lavine [et al.] // Hepatology. — 2012. — Vol. 55, № 6. — P. 2005–23.
13. *Drossman DA.* The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
14. *Маевская М. В., Шульпекова О. Ю., Буеверов О. А. и соавт.* Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Под ред.Ивашкина В.Т. Методические рекомендации для врачей. М., 2015. 32 с.
15. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / LaBrecque D. R., Abbas Z., Anania F. [et al]. // J Clin Gastroenterol. — 2014. — Vol.48, № 6. — P. 467–473.
16. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines// Constipation: a global perspective. November 2010. http://www.worldgastroenterology.org/constipation. Html.
17. *Ware JE, Kosinski M, Keller SD.* SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: Th e Health Institute; 1994.
18. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire / P. Marquis, C. De La Loge, D. Dubois [et al.] // Scand J Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40, № 5. — P. 540–51.
19. *Черемушкин, С.В.* Доказательная медицина и лечение хронического запора / С.В. Черемушкин, Ю.А. Кучерявый // Врач. — 2012. — № 10. — С. 42–47.
20. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) / A. Bove, M. Bellini, E. Battaglia [et al.] // World J Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, № 36. — P. 4994–5013.
21. *Liu, L. W.* Chronic constipation: current treatment options / L.W. Liu // Can. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 25 (Suppl B). — P. 22–28.
22. Primary Care Management of Chronic Constipation in Asia: The ANMA Chronic Constipation Tool / KA. Gwee, UC. Ghoshal, S. Gonlachanvit [et al.] // J Neurogastroenterol Motil. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 149–60.
23. *Pare, P.* Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation / P. Pare, RN. Fedorak // Can J Gastroenterol Hepatol. — 2014. — Vol. 28, № 10. — P. 549–57.
24. *Mueller-Lissner, SA.* Constipation in adults [Электронный ресурс] / SA. Mueller-Lissner, A. Wald // BMJ Clin Evid. — 2010. — Vol. 2010. — P. 0413. — Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217654/
25. Randomised, controlled comparison of low-dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes with Ispaghula Husk in the treatment of adults with chronic functional constipation / H.J. Wang, X.M. Liang, Z.L. Yu [et al.] // Clin Drug Investig. — 2004. — Vol. 24, № 10. — P. 569–76.
26. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review / S.M. Tramonte, M.B. Brand, C.D. Mulrow [et al.] // J. Gen. Intern. Med. — 1997. — Vol. 12. — P. 15–24.
27. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation / A. Attaluri, R. Danahoe, J. Valestin [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2011. — Vol. 33, № 7. — P. 822–8.
28. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis / J. Yang, H.P. Wang, L. Zhou [et al.] // World J Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, № 48. — P. 7378–83.
29. *Ruiz-López, MC.* Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the Rome III criteria / MC. Ruiz-López, E. Coss-Adame // Rev Gastroenterol Mex. — 2015. — Vol. 80, № 1. — P. 13–20.
30. *Sanchez, MI.* Epidemiology and burden of chronic constipation / MI, Sanchez, P. Bercik // Can J Gastroenterol. — 2011. — Vol. 25(Suppl B). — P. 11B-15B.
31. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении?/ Ю.А. Кучерявый, Е.А. Маевская, М.Л. Ахтаева [и др.] // Мед. совет. — 2013. — № 3 (2). — С. 46–51.

32. *Маевская, Е.А.* Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к терапии / Е.А. Маевская, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев // Леч. Врач. — 2014. — № 8. — С. 45–51.
33. *Буеверов, А.О.* Цитокиновый взрыв и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2012. — № 5. — С. 12–18.
34. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran / MA. Pourhoseingholi, SA. Kaboli, A. Pourhoseingholi [et al.] // J Gastrointestin Liver Dis. — 2009. — Vol.18, № 2. — P. 151–5.
35. *Mozaffari, S.* The safety of novel drugs used to treat irritable bowel syndrome / S. Mozaffari, S. Nikfar, M. Abdollahi // Expert Opin Drug Saf. — 2014. — Vol. 13, № 5. — P. 625–38.
36. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis / SB. Menees, M. Maneerattannaporn, HM. Kim [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107, № 1. — P. 28–35.
37. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyrany, D. Kohoutova [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, № 24 — P. 2978–2990.
38. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis / Shah ED, Basseri RJ, Chong K [et al.] // Dig Dis Sci. — 2010. — Vol.55, № 9. — P. 441–9.
39. Psyllium improves fecal consistency and prevents enhanced secretory responses in jejunal tissues of piglets infected with ETEC / U.L Hayden., S.M McGuirk., S.E. West [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, № 11. — P. 2536–2541.
40. *Salminen, S.* Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection / S. Salminen, E. Salminen // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 222. — P. 45–48.
41. *Panesar, P.S.* Lactulose: production, purification and potential applications / P.S Panesar, S. Kumari // Biotechnol. Adv. — 2011. — Vol. 29, № 6. — P. 940–948.