

Хронический запор: современные возможности патогенетической терапии

М.Д. Ардатская^{1✉}, ma@uni-med.ru, Л.И. Буторова², А.А. Анучкин², И.Н. Гайворонский², А.И. Павлов^{3,4}, О.Ю. Паценко³

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107392, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7

³ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1

⁴ Медицинский институт «РОСБИОТЕХ»; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Симптомы запора – нарушения двигательной, секреторной и/или эвакуаторной функции толстой кишки – регистрируются не менее чем у 20% населения экономически развитых стран эпизодически или на протяжении длительного периода. У пациентов с хроническим запором значительно ухудшается качество жизни. Моторная функция толстой кишки в значительной степени определяет частоту, время дефекации и консистенцию стула. Первоочередным подходом в алгоритмах терапии хронического запора (ХЗ) является модификация образа жизни, диеты, обогащенной пищевыми волокнами. При недостаточной эффективности диетических мер пациентам назначаются слабительные средства. Согласно современным рекомендациям терапевтические подходы в лечении ХЗ должны включать последовательное назначение слабительных препаратов, увеличивающих объем содержимого и стимулирующих моторную функцию толстой кишки. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХЗ у взрослых пациентов в качестве препаратов второй линии целесообразно применение слабительных стимулирующего действия. Контактные слабительные средства, усиливающие перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо. Среди препаратов этой группы наиболее изучены производные дифенилметана (Бисакодил®) и пикосульфата натрия (Регулакс® Пикосульфат). Эти вещества гидролизуются в кишечнике с образованием бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана, который при контакте с рецепторами слизистой оболочки ободочной кишки стимулирует пропульсивную активность, а также повышает кишечную секрецию. Регулакс® Пикосульфат характеризуется эффективностью и безопасностью применения при острых и хронических запорах различной этиологии.

Ключевые слова: моторно-эвакуаторная функция, стимулирующие слабительные, пикосульфат натрия, модификация образа жизни, диета

Для цитирования: Ардатская МД, Буторова ЛИ, Анучкин АА, Гайворонский ИН, Павлов АИ, Паценко ОЮ. Хронический запор: современные возможности патогенетической терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(8):145–153. <https://doi.org/10.21518/ms2024-181>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic constipation: current options of pathogenetic therapy

Maria D. Ardatskaya^{1✉}, ma@uni-med.ru, Ludmila I. Butorova², Aleksander A. Anuchkin², Ivan N. Gaivoronsky², Alexandr I. Pavlov^{3,4}, Oksana Yu. Patsenko³

¹ Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia

³ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

⁴ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Symptoms of constipation such as derangements of the motor, secretory and/or evacuation functions of the colon are recorded occasionally or for a long period in at least 20% of the population in economically developed countries. QoL is significantly impaired in patients with chronic constipation. The frequency, time of bowel movement and stool consistency is, in large part, determined by the motor function of the colon. The primary approach to the treatment algorithm for chronic constipation (CC) is modification of a lifestyle and a diet rich in dietary fiber. If dietary measures provide poor efficacy, laxatives are prescribed to the patients. According to the current guidelines, therapeutic approaches to the treatment of CC should include the sequential administration of laxatives that increase the volume of contents and stimulate the motor function of the colon. According to the Russian Gastroenterological Association guidelines for the diagnosis and treatment of chronic diseases in adult patients, it is reasonable to use stimulant laxatives as second-line drugs. Contact laxatives, which increase intestinal peristalsis due to

stimulation of nerve endings in the intestinal mucosa, have been shown to be more effective in treating chronic constipation than placebo. Among the drugs in this group, Bisacodyl®, a diphenylmethane derivative, and Regulax® Picosulfate, a sodium picosulfate derivative, are the most studied ones. These substances are hydrolyzed into bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane in the intestine, which, on contact with the receptors in colonic mucosa, stimulates propulsive activity and increases intestinal secretions. Regulax® Picosulfate is effective and safe in patients with acute and chronic constipation of various origin.

Keywords: motor-evacuation function, stimulant laxatives, sodium picosulfate, lifestyle modification, diet

For citation: Ardatskaya MD, Butorova LI, Anuchkin AA, Gaivoronsky IN, Pavlov AI, Patsenko OYu. Chronic constipation: current options of pathogenetic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):145–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-181>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость регулярного опорожнения кишечника для поддержания здоровья и долголетия является одной из самых старых и незыблемых аксиом медицины.

Древние египтяне, владевшие мастерством сохранения трупов, при бальзамировании наблюдали естественный процесс бактериального гниения внутри кишечника, но это их побудило писать в медицинских папирусах, что застой фекалий в кишке «ведет к разложению, а разложение – к смерти» и для сохранения жизни обязательно необходимы «клизмы и слабительные». Очищение не только тела, но и души с древних времен отождествлялось с опорожнением кишечника. Геродот отмечал, что египтяне в течение трех последовательных дней ежемесячно очищают себя, сохраняя здоровье посредством рвотных средств и слабительных, будучи уверенными, что все болезни связаны с застоем в кишечнике [1]. Хотя более чем 700 положений древнеегипетской фармакопеи оказались бесполезными с точки зрения современной науки, она тем не менее содержит много эффективных средств, способных вызвать диарею.

Гиппократ дал определение запору как недостаточному опорожнению кишечника – «затрудняется выход того, что естественно выходит» и подчеркивал необходимость «очищения» организма перед началом всякого лечения: «Если тело не очищено, то чем более будешь его питать, тем более будешь ему вредить», «...если же, пропустив начало, ты схватишься за дело в конце болезни, когда тело уже будет истощено, то в случае необходимости прописать какое-нибудь сильнодействующее слабительное средство у тебя будет больше опасности погрешить, чем достигнуть успеха» [2].

Мудрый врачеватель и ученый древнего Востока Абу Али ибн Сина также полагал, что главной целью назначения всех целительных отваров является устранение застоя в кишечнике: «Характер всех отваров одинаков, промывать кишки они должны от шлаков. Пить назначает врач обыкновенно отвар дымянки, повилики, сенны...» Авиценна в труде «Канон врачебной науки» посвятил проблеме хронического запора (ХЗ) отдельную главу – «О явлениях, обусловленных задержанием и опорожнением». В ней довольно точно изложены основные моменты современного понимания этиологии и патогенеза ХЗ: «бывает либо от слабости изгоняющей силы, либо от мощности удерживающей силы», «от слабости переваривающей силы, вследствие чего вещество долго остается во вместилще», «вследствие узости проходов и закупорки их либо из-за плотности или вязкости вещества», «вследствие

утраты ощущения необходимости изгнать, ибо опорожнению способствует также и сила воли» [3].

Если излагать вышеприведенные выражения современным медицинским языком, то можно получить полное представление о патогенезе запоров. Задержка продвижения содержимого толстой кишки из-за органических или функциональных сужений просвета, дискинетические расстройства моторики ободочной кишки, повышение плотности каловых масс и уменьшение их объема, нарушения координации мышечного аппарата, обеспечивающего дефекацию, – все эти звенья патогенеза запоров, изложенные Авиценной, и в наше время представляются наиболее важными [4].

Изучение этиологии, патогенеза, разработка методов рационального лечения запоров всегда были в центре внимания медиков. Однако утверждение доктора (Strahl, 1851 г.) «Запор широко распространенное состояние с грустными последствиями и при всех обстоятельствах всегда обременительное», высказанное еще в XIX в., не только не утратило своей актуальности в наши дни, но мы все чаще в XXI в. объединяем понятия «цивилизация», «урбанизация» и «констипация». ХЗ остается сложной клинической проблемой, оказывает значительное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов. Нередко забота таких больных о регулярном опорожнении кишечника, изучение свойств и количества испражнений составляет для них величайшее событие дня, и зачастую продуктивность больного, его настроение и спокойствие (да и не только его самого, но и окружающих) всецело зависят от характера стула. В ряде работ доказано, что ХЗ приводит к развитию подавленного состояния, тревоги и депрессии, вызывая бессонницу и затрудняя концентрацию внимания, тем самым влияя на повседневную активность и качество жизни, особенно у пожилых людей [5]. Качество жизни пациентов, страдающих ХЗ, сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Симптомы запора, такие как уменьшение числа дефекаций в единицу времени (менее 3 раз в неделю), изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в избыточном натуживании, ощущение неполного опорожнения прямой кишки, вздутие живота, встречаются у 12–19% взрослого населения в экономически развитых странах [7]. У лиц старше 60 лет запор встречается в 36% случаев [8], при этом если в среднем возрасте

ими чаще страдают женщины, то в пожилом возрасте различия между полами исчезают [9]. Но важно понимать, что приводимые в литературе данные о распространенности ХЗ занижены. По меньшей мере 2/3 пациентов не обращаются за медицинской помощью и самостоятельно прибегают к приему слабительных препаратов из группы безрецептурных лекарственных средств.

ХЗ ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Крупное популяционное когортное исследование с участием более 83 тыс. пациентов после поправок на коморбидность и лекарственную терапию продемонстрировало ассоциации ХЗ с венозными тромбозами, осложнениями (ОР 2,04), инфарктом миокарда (ОР 1,24), ишемическим (ОР 1,50) и геморрагическим инсультами (ОР 1,46), а также заболеваниями периферических артерий (ОР 1,34), фибрилляцией/трепетанием предсердий (ОР 1,27) и сердечной недостаточностью (ОР 1,52) [10].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В целом причины возникновения запора крайне многообразны – это могут быть различные аномалии развития и заболевания кишечника или других внутренних органов; метаболические, эндокринные, психические расстройства; болезни центральной и периферической нервной системы; беременность, заболевания соединительной ткани; ряд поведенческих и алиментарных факторов; прием некоторых лекарственных препаратов; хронические интоксикации и т.д.

Конечной точкой приложения воздействия большинства этиологических факторов в патогенетическом каскаде ХЗ является нарушение моторной активности толстой кишки. Моторная функция толстой кишки в значительной степени определяет частоту, время дефекации и консистенцию стула (рис. 1).

Гладкомышечные клетки кишечника могут одновременно генерировать 3 типа сокращений: ритмические фазовые, тонические и пропульсивные, благодаря сложному взаимодействию которых осуществляется поэтапное продвижение просветного содержимого, абсорбция воды и нутриентов. Ритмические сокращения обеспечивают «маятникообразное» движение с медленным продвижением содержимого и абсорбцией воды. Тоническое напряжение предотвращает рефлюкс просветного содержимого, а также усиливает перемешивающее действие слабых ритмических сокращений [11]. Пропульсивные сокращения подразделяют на ретроградные и гигантские мигрирующие пропульсивные сокращения, обеспечивающие быстрое и полное продвижение внутриполостного содержимого в дистальном направлении. Принято считать, что в дистальной части тонкой и в толстой кишке гигантские мигрирующие пропульсивные сокращения генерируются спонтанно – под контролем местных рефлексов и вагусных влияний, например, в ответ на растяжение стенки [12]. Гигантские пропульсивные волны распространяются со скоростью 1 см/с. Чаще всего, появившись в проксимальной части ободочной кишки, они достигают ее середины, и только 5% сокращений проходят до области внутреннего

анального сфинктера. Достигая зоны сфинктера, такая волна вызывает его расслабление по механизму «нисходящего ингибирования»; проникновение содержимого в высокочувствительный анальный канал и возникновение позыва на дефекацию. Сила, продолжительность и скорость распространения пропульсивных волн позволяют легко преодолевать сопротивление ритмических сокращений. В 1970–1980-е гг. проведены экспериментальные работы, в которых показана важная роль блуждающего нерва и вазовагальных рефлексов в развитии «гастроилеального и гастрокolonического ответа» на прием пищи [13].

Таким образом, для нормальной моторной активности толстой кишки необходимо: 1) наличие в кишечнике содержимого, которое по количеству и качеству является физиологическим раздражителем; 2) отсутствие препятствий для перистальтики; 3) наличие ненарушенного мышечного аппарата; 4) сохранность внешней и внутренней иннервации; 5) нормальная эндокринная и паракринная регуляция; 6) сохранность условного рефлекса на дефекацию; 7) отсутствие нарушений в функционировании мышц тазового дна.

Причиной нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки при ХЗ могут быть не только структурные, механические и метаболические, но и кортико-висцеральные влияния на толстую кишку и ее аноректальную область. Неврологическая дисфункция и отклонения в кортико-висцеральных и висцеро-кортикальных связях между мозгом и кишкой оказывают глубокое взаимное влияние. Примером могут служить исследования, выполненные на здоровых людях, способных задерживать дефекацию на несколько дней [14], изменения моторной функции толстой кишки под влиянием сна, бодрствования, пищи и «стрессовых интервью» [15].

Произвольный компонент акта дефекации целиком осуществляется при участии коры больших полушарий мозга, центров продолговатого мозга и гипоталамуса. Систематические задержки эвакуации (в ситуациях спешки, стыдливости, изменении обычных условий жизни и труда, при устойчивых защитных формах поведения) приводят к снижению чувствительности рецепторов прямой кишки,

● **Рисунок 1.** Нарушение моторной функции толстой кишки при хроническом запоре

● **Figure 1.** Impaired colonic motor function in chronic constipation



подавлению нормального рефлекса на дефекацию, а затем и к полной его утрате. Поэтому отнюдь не карикатурно звучит выражение, что «прямая кишка определяет душевное состояние человека».

ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

В настоящее время в современной отечественной и зарубежной литературе принято подразделять ХЗ на первичный и вторичный. Первичный запор встречается гораздо чаще, чем вторичный [16].

К первичному ХЗ относятся запоры, обусловленные алиментарными (низкое потребление воды и клетчатки) и поведенческими факторами (низкая физическая активность), а также первичными нарушениями моторики толстой кишки (дискоординация пропульсивных и сегментарных сокращений), дискинетические расстройства моторной функции прямой кишки и аноректальной области.

Первичный ХЗ по патофизиологической доминанте подразделяют на три основные группы [17]:

1) хронический идиопатический запор: запор с нормальным транзитом (функциональный запор и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров);

2) нарушения ректальной эвакуации: диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле;

3) запор с замедленным транзитом: мегаколон, связанный с болезнью Гиршпрунга, болезнью Шагаса, хронический идиопатический мегаколон и мегаколон, ассоциированный с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2.

В клинической практике большинство случаев первичного ХЗ представлено функциональным запором (ФЗ) и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-З). ФЗ подтверждается наличием двух и более критериев из представленных в *табл. 1*, если они встречаются на протяжении предшествующих 3 мес. до установления диагноза, с появлением симптомов запора, по крайней мере за 6 мес. до настоящего обращения к врачу [18].

Основным критерием дифференциальной диагностики ФЗ и СРК-З является обязательное наличие болевого абдоминального синдрома, связанного с нарушением опорожнения при СРК-З [18]. Следует отметить, что абдоминальные боли могут встречаться и у больных с ФЗ, но они не должны быть преобладающим симптомом (*табл. 2*).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Лечение больных с запорами представляет собой непростую задачу, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Согласно современным рекомендациям, терапевтические подходы в лечении ХЗ должны характеризоваться стадийной последовательностью с учетом особенностей нарушений моторной функции кишечника (*рис. 2*).

Общепризнанным является тот факт, что первоочередным подходом в алгоритмах терапии ХЗ является модификация образа жизни, диеты и увеличение потребления

● **Таблица 1.** Диагностические критерии функционального запора (Римские критерии IV, 2016 г.)

● **Table 1.** Diagnostic criteria for functional constipation (Rome IV criteria 2016)

| Пункт | Диагностические критерии ФЗ |
|-------|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> Натуживание в течение ¼ (25%) дефекации Шероховатый или твердый стул (1–2-й тип по Бристольской шкале) более чем ¼ (25%) дефекации Ощущение неполной эвакуации более чем ¼ (25%) дефекации Ощущение аноректальной обструкции/блокады более чем ¼ (25%) дефекации Мануальные манипуляции для облегчения более чем ¼ (25%) дефекации (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна) Менее 3 спонтанных опорожнений кишечника в неделю |
| 2 | Жидкий стул редко наблюдается без использования слабительных средств |
| 3 | Недостаточность критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника |

● **Таблица 2.** Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров (Римские критерии IV, 2016 г.)

● **Table 2.** Diagnostic criteria for constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) (Rome IV criteria, 2016)

| Общий критерий СРК/критерий подтипа СРК-З | Диагностические критерии СРК-З |
|---|---|
| Общий критерий СРК | Рецидивирующая абдоминальная боль, по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес., связанная с двумя или более факторами: <ul style="list-style-type: none"> с дефекацией; с изменением частоты стула; с изменением формы (внешнего вида) стула |
| Критерий подтипа СРК-З | Более ¼ (25%) испражнения 1-го типа (отдельные твердые комки как орехи) или 2-го типа (в форме колбаски, но с ребристой поверхностью) по Бристольской шкале формы стула и менее ¼ (25%) испражнения с формой стула по Бристольской шкале типа 6 или 7 |

жидкости до 2 л/сут. Однако достоверных контролируемых исследований, демонстрирующих, что такие рекомендации действительно эффективны, у больных ХЗ не существует. Не удалось научно доказать, что запоры можно лечить увеличением потребления жидкости, если не имеется признаков обезвоживания.

В национальных и зарубежных клинических рекомендациях отражено, что всем пациентам с ХЗ необходима диета, обогащенная клетчаткой. Эффективность такого подхода в популяции пациентов с ХЗ, СРК-З продемонстрирована в ряде фундаментальных исследований и систематических обзорах [19]. Основным источником волокон является растительная пища: злаковые, бобовые, овощи и фрукты. Но в одном яблоке всего 4 г волокон, тогда как рекомендуется увеличение их содержания до 25–30 г в день. В концентрированном виде это пшеничные отруби. Люди с ХЗ и реальным дефицитом растительных волокон в рационе должны потреблять их – это может

● **Рисунок 2.** Терапевтический алгоритм при хроническом запоре

● **Figure 2.** Treatment algorithm for chronic constipation



улучшить состояние. Тем не менее повышенное газообразование при такой преимущественно вегетарианской диете ограничивает ее применение и переносимость. В этом случае рациональным подходом является назначение препаратов на основе пищевых волокон – псиллиума [20]. При ХЗ целесообразно назначение 3–6 саше псиллиума (10–20 г псиллиума) в день, разделенных на 2–3 приема. Для проявления гастроколонического рефлекса большое значение имеет калорийный завтрак, содержащий достаточное количество жиров и углеводов. Стимулирующее влияние на перистальтику оказывают кофеин-содержащие напитки. Подбор диеты пациенту с ХЗ должен быть индивидуальным. Что полезно одному, то вредно или по меньшей мере не помогает другому. Есть лица, которые страдают запорами только зимой, но есть больные, у которых употребление сырых овощей в каких угодно количествах не оказывает действия.

Использование одного диетического лечения может оказаться безрезультатным при запоре вследствие подавления позывов на дефекацию. В подобных случаях лечение должно быть направлено на «обучение пациента туалету», т. е. на восстановление рефлекса на дефекацию по специальным методикам.

Хотя назначение слабительных средств традиционно рекомендуется рассматривать как вынужденную меру, есть категории больных, и притом довольно многочисленные, которые не могут достичь регулярного опорожнения кишечника без приема послабляющих средств. Такие больные нуждаются в коррекции моторной функции толстой кишки подобно тому, как близорукие в очках. Проводя лечение больного с запорами, следует всегда учитывать индивидуальные психологические проблемы пациента. Негуманно и бесполезно обвинять больного с навязчивым состоянием в патологическом внимании к дефекации и отказывать ему в лечении слабительными средствами, подразумевая, что психотерапия, возможно, со временем сформирует у него правильное

отношение к опорожнению кишечника. По меньшей мере цинично пугать пожилых, особенно малоподвижных пациентов, возможными побочными эффектами от применения слабительных. Как показывает опыт, у множества больных источником забот и так является не только запор сам по себе, но и боязнь серьезного вреда от продолжительного употребления слабительных лекарств.

Слабительные препараты (Laxatives) – это группа лекарственных средств, ускоряющих опорожнение кишечника. Слабительные действуют различными путями: 1) раздражая нервно-мышечный аппарат кишечника, в результате чего происходит возбуждение и ускорение перистальтики, 2) уменьшая всасывание воды в кишечнике, 3) увеличивая секрецию в кишечнике, 4) размягчая или разжижая каловые массы, 4) смазывая слизистую оболочку кишечника.

По основной направленности действия слабительные средства разделяются на несколько групп (табл. 3).

Пациентам с запором, у которых диетические мероприятия и назначение псиллиума [16, 21] оказываются неэффективными и сохраняются симптомы запора, с целью нормализации стула в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение на 4–6 нед. одного из следующих препаратов: макрогола (полиэтиленгликоль, ПЭГ), лактулозы или лактитола, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема [7, 22].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с ХЗ [7], в качестве препаратов второй линии целесообразно применение стимулирующих слабительных. Название группы стимулирующих слабительных обусловлено тем, что их послабляющий эффект достигается путем раздражения рецепторного аппарата слизистой оболочки толстой кишки.

К этой группе относятся лекарственные средства, в состав которых входят антрахиноновые гликозиды – антраноиды (препараты сенны, крушины, алоэ, ревеня), дифенолы (Бисакодил), пикосульфат натрия (Регулакс® Пикосульфат), фенолфталеин, касторовое масло.

Негативное отношение к этой группе препаратов в большей степени связано с лекарственными средствами, содержащими антрахиноновые гликозиды (рис. 3) [23]. Бесконтрольное применение антраноидов может сопровождаться развитием болей в животе, аллергическими реакциями, изменением окраски мочи, снижением послабляющего эффекта при длительном применении, нарушением солевого баланса, особенно у пожилых пациентов. В качестве побочного эффекта описано черное окрашивание слизистой оболочки толстой кишки. Этот феномен, описанный многими авторами как *Pseudomelanosis coli*, считается безвредным, т. к. окрашивание исчезает после отмены сенны.

Касторовое масло при приеме внутрь под влиянием липазы поджелудочной железы расщепляется на глицерин и рицинолевую кислоту, которая обладает раздражающим действием. Рицинолевая кислота действует на протяжении всего кишечника, вызывает увеличение объема кишечного содержимого вследствие ингибирования всасывания воды и увеличения секреции хлора в просвет кишки. Фенолфталеин также начинает всасываться

● **Таблица 3.** Основные группы слабительных средств
● **Table 3.** Main groups of laxatives

| Основной механизм действия | Основные эффекты в ободочной кишке | Примеры лекарственных препаратов |
|---|---|--|
| Увеличение массы содержимого кишечника | Препараты абсорбируют воду и увеличиваются в объеме, обеспечивая возрастание объема содержимого кишечника и содержание влаги в каловых массах | Псиллиум |
| Увеличение осмотического давления в кишечнике | <ul style="list-style-type: none"> Расщепление невсасывающихся дисахаридов бактериальной флоры толстой кишки короткоцепочечными жирными кислотами дает осмотический эффект. Mасгогоls с молекулярным весом между 3000–4000 образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишки. Солевые слабительные повышают осмотическое давление в тонкой кишке и вызывают поступление дополнительных объемов воды в просвет кишки (не применяются для лечения ХЗ) | Лактулоза Лактитол Макрогол |
| Усиление перистальтики | Точный механизм действия неизвестен. Предполагают, что усиление перистальтики происходит за счет непосредственного стимулирующего влияния на интрамуральные нервные сплетения кишечника. Препараты ингибируют натрий-калиевую АТФазу эпителиоцитов, нарушая всасывание воды, и стимулируют секрецию ионов хлора в просвет кишки | Бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В |
| Размягчение или разжижение каловых масс | Препараты действуют как детергенты, уменьшая натяжение поверхностной пленки, они способствуют проникновению дополнительных количеств жидкости в фекальные массы, что увеличивает их объем и мягкость | Docusate (докузат) |
| Смазывание слизистой оболочки кишечника | Повышение содержания воды в каловых массах за счет образования на их поверхности и стенках кишки водонепроницаемой пленки | Mineral Oil (минеральные масла) |

● **Рисунок 3.** Классификация слабительных препаратов, содержащих антраноиды [23]
● **Figure 3.** Classification of anthranoid-containing laxatives [23]

По выраженности слабительного эффекта:

• алоэ > листья сенны > плоды сенны > кора крушины > корень ревеня

По выраженности нежелательных побочных эффектов в виде схваткообразной боли в животе («гнев живота»):

• алоэ > листья сенны > плоды сенны > кора крушины > корень ревеня > чистые гликозиды сенны или очищенный экстракт сенны

По наличию строгих противопоказаний к назначению:

• алоэ – при беременности, во время менструаций, при воспалительных процессах в нижних отделах брюшной полости (причина: интенсивное кровенаполнение сосудов и тазовых органов)

По химическому строению:

• препараты антраона, например, алоэ > листья сенны или плоды сенны
• препараты антрахинона, например, кора крушины > корень ревеня
• чистые гликозиды антранов или антрахинонов

в тонкой кишке. Из-за непредсказуемой чрезмерной стимуляции интрамуральных нервных сплетений и нарушения всасывания воды в тонкой кишке касторовое масло назначают однократно и по особым показаниям.

Отрицательное влияние на репутацию слабительных стимулирующего действия оказало мнение о возможности провоцирования рака толстой кишки при их длительном применении, в первую очередь содержащих антрахиноновые гликозиды. Это предположение оказалось беспочвенным. Данные метаанализов показали, что длительное применение сеннозидов, дифенолов и пикосульфата натрия не связано с риском колоректального рака или других опухолей органов пищеварения; они не вызывают структурных или функциональных нарушений нервных

окончаний или гладкой мускулатуры толстой кишки и не имеют генотоксических свойств [24, 25].

Среди слабительных средств, стимулирующих функции кишечника, наиболее часто применяются производные дифенилметана (Бисакодил) и пикосульфат натрия (Регулакс® Пикосульфат). Эти лекарственные средства продемонстрировали значительное превосходство над плацебо в увеличении частоты стула, улучшении консистенции стула, снижении психологического и физического дискомфорта в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Натрия пикосульфат (сульфатный эфир бисакодила) после расщепления его бактериями толстой кишки превращается в активный метаболит бис-(р-гидроксифенил)-пиридил-2-метан (БГПМ). В результате воздействия БГПМ на кальциевые каналы гладкомышечных клеток усиливается миоэлектрическая и моторная активность толстой кишки, секреция воды и электролитов в просвет толстого кишечника; таким образом, транзит по толстой кишке ускоряется и количество жидкости в стуле увеличивается [26, 27]. В качестве более «тонких» эффектов БГПМ продемонстрирована его способность стимулировать NO-синтазу, секрецию слизи и увеличивать проницаемость слизистой оболочки [28, 29]. Слабительный эффект не зависит от уровня БГМП в плазме, т. к. он проявляет именно местную активность.

Натрия пикосульфат, являясь слабительным средством, действующим на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс эвакуации содержимого из нижних отделов ЖКТ. Поэтому натрия пикосульфат не оказывает влияния на переваривание или всасывание белков, жиров, углеводов и витаминов в тонкой кишке.

Абсорбция пикосульфата незначительная, препарат практически полностью метаболизируется в стенке кишечника и печени до неактивного глюкуронида. Активный метаболит и его глюкурониды не выделяются с грудным

молоком. Это было доказано при анализе сыворотки, мочи и грудного молока с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии у участниц специального исследования [30]. Таким образом, препарат может быть использован для коррекции опорожнения кишечника в период грудного вскармливания. При беременности нежелательных эффектов на фоне пикосульфата натрия описано не было. Однако из-за отсутствия специальных исследований применение этого слабительного при беременности рекомендовано только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Регулакс® Пикосульфат не подвергается изменениям до толстой кишки – места его трансформации бактериями, что сделало возможным создание его жидкой лекарственной формы. Одним из достоинств капель натрия пикосульфата является возможность точного и легкого дозирования препарата. Послабляющий эффект наступает спустя 6–12 ч после перорального приема, поэтому с точки зрения временной физиологии дефекации и комфорта для больного препарат следует применять на ночь.

Рекомендуется следующий режим дозирования:

- Взрослые и дети старше 10 лет – 14–27 кап/сут (что соответствует 5–10 мг натрия пикосульфата).
- Дети 4–10 лет – 7–14 кап/сут (что соответствует 2,5–5 мг натрия пикосульфата).
- Дети младше 4 лет – 1 капля на 2 кг массы тела в сутки.

Часто врачи опасаются назначать стимулирующие слабительные из-за распространенного мнения о негативных особенностях этих препаратов – «привыкания» к стимулирующим слабительным, с одной стороны, и их плохой переносимости – с другой. Данные метаанализов [30, 31] показали эффективность применения «классических» стимулирующих слабительных (бисакодила и пикосульфата натрия) в лечении хронического запора и их превосходство над плацебо. «Привыкания» к этим препаратам не наступает, необходимости в неадекватном повышении дозы и их бесконтрольном приеме не возникает; наоборот, продолжение лечения без ущерба для комфортной дефекации может происходить со снижением дозы этих стимулирующих слабительных в процессе лечения у ~50% пациентов. Гипокалиемия, развития которой часто опасаются при применении стимулирующих слабительных, ни в одном случае не была зарегистрирована. Принципиально важным наблюдением служит такой факт: по мнению врачей-исследователей, частота нежелательных явлений (НЯ): диарея, боль в животе, головная боль, связанных с приемом слабительного средства стимулирующего действия, существенно снижалась после первой недели лечения. Так, при приеме Бисакодила процент пациентов с НЯ

с 56,9% в первую неделю упал до 6,5, 5,4 и 4,7% соответственно во вторую, третью и четвертую недели [32].

Натрия пикосульфат применяется для лечения ХЗ с 60-х гг. XX в. Его многолетняя история и безрецептурный отпуск из аптек создали Регулаксу репутацию широко известного лекарственного средства. Сейчас благодаря рандомизированным контролируемым исследованиям пикосульфат натрия получил весомые доказательства эффективности и безопасности, что позволяет ему занять свое место среди препаратов с доказанной эффективностью (позволяет воздействовать на моторику и нормализовать ее активность независимо от этиологии запоров [33]), что, безусловно, повысит рейтинг Регулакса Пикосульфата в рекомендациях по ведению пациентов с ХЗ.

Показания для применения слабительного Регулакс® Пикосульфат:

- запоры, обусловленные атонией и гипотонией толстой кишки (в т. ч. в пожилом возрасте, у лежачих больных, после операций, после родов и в период лактации);
- запоры, вызванные приемом лекарственных средств;
- для регулирования стула при геморрое, проктите, анальных трещинах (для размягчения консистенции кала);
- заболевания желчного пузыря, СРК-3, ФЗ.
- запор, обусловленный нарушениями диеты, стрессом.
- запор путешественника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ведении пациента, страдающего запором, помимо знаний о регуляции кишечной секреции и моторики, распознавания и возможного устранения его первичной причины, большое значение имеет продуманный подход к организации питания и следование разработанному алгоритму медикаментозного лечения. В схемах лечения могут применяться как объемные и осмотические слабительные, безопасные при длительном приеме, так и стимулирующие препараты, позволяющие добиться контролируемой дефекации с безболезненным выделением мягких (кашицеобразных) фекалий. Прием Регулакса Пикосульфата позволяет воздействовать на моторику и нормализовать ее активность независимо от этиологии запоров. Преимуществом препарата является прежде всего управляемость эффектом и безопасность применения. Капли пикосульфата натрия (Регулакс® Пикосульфат) можно принимать в чистом виде или вместе с жидкостью. Детям можно добавлять в пищу.



Поступила / Received 05.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024

Принята в печать / Accepted 02.04.2024

Список литературы / References

- Василенко ВВ. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе – анализ проблем. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Лекции и обзоры*. 2000;(6):10–13. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9571?ysclid=lv4zw6jz68774107670>. Vasilenko VV. Dysbiosis – irritable bowel syndrome: problem analysis essay. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Lectures & Reviews*. 2000;(6):10–13. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9571?ysclid=lv4zw6jz68774107670>.
- Карпов ВП (ред.). *Гиппократ. Сочинения*. М.: МЕДГИЗ; 1944.
- Ибн Сина АА (Авиценна). *Канон врачебной науки*. Минск: Попурри; 2000. 448 с.
- Парфенов АИ, Индейкина ЛХ, Беляева АА, Павлов МВ, Орлова НВ, Атрошенко АО и др. *Хронический запор. Методические рекомендации*. М.: Прима Принт; 2016. 52 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr.zap.pdf>.
- Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(11):1083–1089. <https://doi.org/10.3109/00365529709002985>.

6. Yost KJ, Haan MN, Levine RA, Gold EB. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res.* 2005;14:1251–1261. <https://doi.org/10.1007/s11136-004-6673-8>.
7. Алешин ДВ, Ачкасов СИ, Баранская ЕК, Ивашкин ВТ, Куликова НД, Лапина ТЛ и др. *Запор: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_27ysclid=lv503ngunn354836360.
8. Abdul Wahab P, Mohd Yusoff D, Abdul Kadir A, Ali SH, Lee YY, Kueh YC. Psychometric evaluation of a newly developed Elderly-Constipation Impact Scale. *PeerJ.* 2020;8:e8581. <https://doi.org/10.7717/peerj.8581>.
9. Mari A, Mahamid M, Amara H, Baker FA, Yacob A. Chronic Constipation in the Elderly Patient: Updates in Evaluation and Management. *Korean J Fam Med.* 2020;41(3):139–145. <https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0182>.
10. Sundbøll J, Szépligeti SK, Adelborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037080. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037080>.
11. Sarna SK. *Colonic Motility: From Bench Side to Bedside.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. <https://doi.org/10.4199/C00020ED1V01Y201011ISP011>.
12. Bharucha AE. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(11):977–982. <https://doi.org/10.1111/nmo.12019>.
13. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology.* 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991.
14. Klausner AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Behavioural Modification of Colonic Function: Can Constipation be Learned? *Dig Dis.* 1990;35:1271–1275. <https://doi.org/10.1007/BF01536418>.
15. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h Colonic Manometry in Healthy Humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G629–39. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.4.G629>.
16. Chatoor D, Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(4):517–530. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.05.001>.
17. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Черемушкин СВ, Андреев ДН. *Хронический запор с позиций современной медицины.* М.: Прима Принт; 2020. 40 с.
18. Lacy BE, Mearin F, Lin Chang, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
19. Ардатская МД. *Клиническое применение пищевых волокон.* М.: 4TE Арт; 2010. 48 с.
20. Свистунов АА, Осадчук МА, Буторова ЛИ, Токмулина ГМ. Синдром хронического запора в практике терапевта: особенности терапии при сочетанной патологии. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):69–74. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789469-74>.
21. Свистунов АА, Осадчук МА, Буторова ЛИ, Токмулина ГМ. Chronic constipation in the practice of a therapist: Features of therapy for comorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(4):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789469-74>.
22. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(6):514–550. [https://doi.org/10.1016/S1543-5946\(10\)80003-0](https://doi.org/10.1016/S1543-5946(10)80003-0).
23. Miller LE, Tennila J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;12(7):241–248. <https://doi.org/10.2147/CEG.S58952>.
24. Schilcher H. Phytopharmaka bei Magen- und Darmerkrankungen – Möglichkeiten und Grenzen der Phytotherapie. *Dtsch Apoth Z.* 1990;130:555–560.
25. Morales MA, Hernandez D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol.* 2009;2009:287247. <https://doi.org/10.1155/2009/287247>.
26. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011;60(2):209–218. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132>.
27. Herve S, Savoye G, Behbahani A, Leroi AM, Denis P, Ducrotte P. Results of 24h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:397–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00535.x>.
28. Manabe N, Cremonini F, Camilleri M, Sandborn WJ, Burton DD. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(9):930–936. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04118.x>.
29. Gaginella TS, Mascolo N, Izzo AA, Autore G, Capasso F. Nitric oxide as a mediator of bisacodyl and phenolphthalein laxative action. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:1239–1245. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523656>.
30. Farack UM, Gruber E, Loeschke K. The influence of bisacodyl and deacetyl-bisacodyl on mucus secretion, mucus synthesis and electrolyte movements in the rat colon in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1985;117:215–222. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90606-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90606-5).
31. Müller-Lissner S, Richter E, Eberlin M, Weigmann H, Mück T, Kamm MA. Bisacodyl and Sodium Picosulfate Improve Bowel Function and Quality of Life in Patients with Chronic Constipation – Analysis of Pooled Data from Two Randomized Controlled Trials. *Open J Gastroenterol.* 2017;7(1). <https://doi.org/10.4236/ojgas.2017.71005>.
32. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CHJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(11):831–844. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30246-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30246-8).
33. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):897–903. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.41>.
34. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(8):697–710. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова

Концепция и дизайн исследования – М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова

Написание текста – М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова

Сбор и обработка материала – М.Д. Ардатская, О.Ю. Паценко, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, А.И. Павлов

Обзор литературы – М.Д. Ардатская, О.Ю. Паценко, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, А.И. Павлов

Анализ материала – М.Д. Ардатская, О.Ю. Паценко, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, А.И. Павлов

Редактирование – М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Д. Ардатская

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova

Study concept and design – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova

Text development – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova

Collection and processing of material – Maria D. Ardatskaya, Oksana Yu. Patsenko, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Alexandr I. Pavlov

Literature review – Maria D. Ardatskaya, Oksana Yu. Patsenko, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Alexandr I. Pavlov

Material analysis – Maria D. Ardatskaya, Oksana Yu. Patsenko, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Alexandr I. Pavlov

Editing – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova

Approval of the final version of the article – Maria D. Ardatskaya

Информация об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>; SPIN-код: 3344-4093; ma@uni-med.ru

Буторова Людмила Ивановна, к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; <https://orcid.org/0000-0003-4689-2844>; SPIN-код: 5234-1810; ludmilabutorova@mail.ru

Анучкин Александр Анатольевич, к.м.н., полковник медицинской службы, доцент, заместитель начальника кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>; SPIN-код: 9060-5899; terapevtreab@yandex.ru

Гайворонский Иван Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; <https://orcid.org/0000-0002-7232-6419>; SPIN-код 8238-3937; xgenom@mail.ru

Павлов Александр Игоревич, д.м.н., заместитель начальника по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования медицинского института «РОСБИОТЕХ»; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>; SPIN-код: 5966-7080; doctor-pavlov@mail.ru

Паценко Оксана Юрьевна, подполковник медицинской службы, начальник 19-го гастроэнтерологического отделения филиала №1, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; patsenko_mb@mail.ru

Information about the authors:

Maria D. Ardatskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>; ma@uni-med.ru

Ludmila I. Butorova, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Urgent Stone Therapy, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4689-2844>; lyudmilabutorova@mail.ru

Aleksander A. Anuchkin, Cand. Sci. (Med.), Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Therapy of Urgent Vaults, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>; terapevtreab@yandex.ru

Ivan N. Gaivoronsky, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Therapy, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7232-6419>; xgenom@mail.ru

Alexandr I. Pavlov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Medical Units, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; Professor of the Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>; doctor-pavlov@mail.ru

Oksana Yu. Patsenko, Lieutenant Colonel of Medical Service Corps, Head of Gastroenterology Department 19, Branch No.1, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; patsenko_mb@mail.ru