

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-11

## Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра

А.А. Нижевич<sup>1</sup>, Д.С. Валеева<sup>2</sup>, В.В. Логиновская<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ РДКБ, Уфа, Россия

### РЕЗЮМЕ

Распространенность запора среди детского населения Российской Федерации чрезвычайно велика. Хронический запор представляет собой классический пример мультиморбидной патологии и имеет выраженные, в том числе инвалидизирующие, последствия для здоровья ребенка. Синдром повышенной кишечной проницаемости, возникающий при хроническом запоре, формирует целый блок системной патологии, вовлекающей практически все системы и органы человека. Более чем у половины (51,7%) детей с хроническим запором имеют место симптомы хронической каловой интоксикации. В статье освещены этиопатогенетические аспекты синдрома повышенной кишечной проницаемости у пациентов с хроническим запором. Обсуждается связь нарушений транзита кишечного содержимого с развитием дерматозов, патологии мочевыводящих путей, аллергических, психических и других заболеваний. Рассмотрена роль бутирата как ключевой молекулы кишечного метаболизма. Показано значение лактитола в лечении запоров и коррекции синдрома повышенной кишечной проницаемости. Данное лекарственное средство оказывает комплексное действие: на фоне его применения отмечается увеличение частоты стула, снижение симптоматики запора, а также восстановление кишечного барьера для защиты организма от последствий запора.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** повышенная кишечная проницаемость, запор, мультиморбидная патология, короткоцепочечные жирные кислоты, бутират, слабительное, лактитол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Нижевич А.А., Валеева Д.С., Логиновская В.В. Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):71–78. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-11.

## Constipation and multimorbidity: a pediatrician's view

A.A. Nizhevich<sup>1</sup>, D.S. Valeeva<sup>2</sup>, V.V. Loginovskaya<sup>2</sup><sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

### ABSTRACT

The prevalence of constipation among the Russian child population is extremely high. Chronic constipation is a classic example of a multimorbidity and has significant, including disabling, consequences for the child's health. The syndrome of increased intestinal permeability, which occurs with chronic constipation, forms a whole block of systemic pathology involving almost all human systems and organs. More than half (51.7%) of children with chronic constipation have symptoms of chronic fecal intoxication. The article highlights the etiopathogenetic aspects of the increased intestinal permeability in patients with chronic constipation. The article also discusses the association of intestinal motility disorders with the development of dermatosis, urinary tract pathology, allergic, mental and other diseases. The butyrate role as a key molecule of intestinal metabolism is considered. The importance of lactitol in the constipation treatment and increased intestinal permeability correction is also shown. This drug has a complex effect: during its use, there is an increase in the bowel movement frequency, a decrease in the constipation symptoms, as well as the regulation of the intestinal barrier to protect the body from the constipation effects.

**KEYWORDS:** increased intestinal permeability, constipation, multimorbidity, short-chain fatty acids, butyrate, laxative, lactitol.

**FOR CITATION:** Nizhevich A.A., Valeeva D.S., Loginovskaya V.V. Constipation and multimorbidity: a pediatrician's view. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):71–78 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-11.

### ВВЕДЕНИЕ

В Национальном руководстве по детской гастроэнтерологии [1] приведено современное определение термина «запор»: «запор — редкое, затрудненное, болезненное или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра, наблюдаемое в течение от 2 нед. до 2 мес.».

Определение запора с позиций международных Римских критериев IV [2] включает в себя 2 или более из следующих симптомов, регистрируемых не реже одного раза в неделю в течение как минимум 1 мес. с отсутствием достаточного числа критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК):

- 1) две или менее дефекаций в неделю у ребенка в возрасте не менее 4 лет;

- 2) минимум 1 эпизод недержания кала в неделю;
- 3) в анамнезе — постоянное принятие позы с целью задержки стула, в том числе чрезмерным волевым усилием;
- 4) болезненные или твердые испражнения в анамнезе;
- 5) наличие большого объема каловых масс в прямой кишке;
- 6) в анамнезе — испражнения большого диаметра, которые могут блокировать туалет.

После соответствующей оценки симптомы не могут быть полностью объяснены наличием другого заболевания.

Распространенность запора среди детского населения Российской Федерации чрезвычайно велика. Так, по данным, представленным С.И. Эрдес и соавт. [3], хронический запор был выявлен у 53% детей, анкетированных

во всех федеральных округах. Пик заболеваемости запорами у детей отмечается в возрасте от 2 до 4 лет, когда начинается приучение к горшку [4]. У детей старше года 95% запоров носят функциональный характер [5].

Несмотря на высокую распространенность, запор довольно часто не оценивается как пациентами, так и врачами. Дети могут посещать педиатра по каким-то другим вопросам, не озвучивая особенности своей дефекации и возможных при запоре сопутствующих жалоб. Увеличение интервала между дефекациями, изменение плотности стула и приложение определенных усилий для опорожнения не всегда становятся причиной для беспокойства и поводом для обращения за медицинской помощью [6]. При этом, как показывают результаты исследований, запор сопровождается выраженными, в том числе инвалидизирующими, последствиями для здоровья.

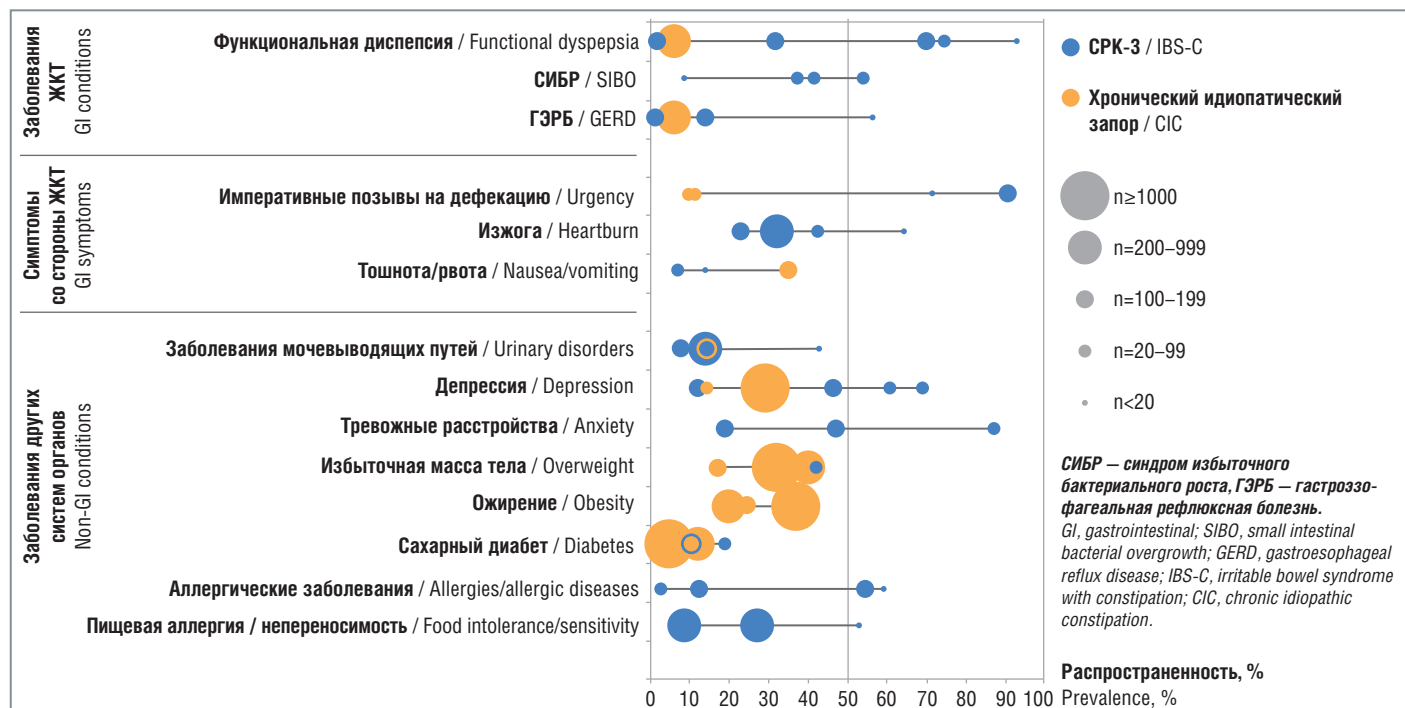
## ЗАПОР КАК ПРИМЕР МУЛЬТИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Согласно результатам большого количества исследований хронический запор ассоциирован как минимум с одной коморбидной патологией [7–9]. Термин «коморбидность» необходимо использовать в случае, если определяется индексное (основное) заболевание, а в качестве коморбидных патологий рассматриваются и факторы риска, и осложнения индексного заболевания [9, 10].

Хорошо известно, что хронический запор как у взрослых, так и у детей может привести к развитию таких заболеваний аноректальной зоны и кишечника, как анальные трещины, геморрой, заворот кишечника [8]. До 84% детей с функциональным запором страдают от недержания кала, практически полностью лишаящего ребенка нормальной адаптации в коллективе [6, 11].

Кроме того, запор способствует развитию других заболеваний пищеварительной системы. И.Н. Захарова и соавт. [12] отмечают, что при длительном течении запоров закономерно развивается патология вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленная повышением внутриполостного давления на фоне нарушения моторики толстой кишки с развитием рефлюкс-эзофита, антрального гастрита (на фоне недостаточности привратника), расстройств сфинктера Одди по билиарному и панкреатическому типу, холестаза на фоне снижения антитоксической функции печени. Анализируя литературные данные, И.Н. Захарова и соавт. [12] указывают на выявление данных видов патологии ЖКТ при запорах у детей в 42,3–100% случаев. На развитие патологии печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и стеатогепатит) у взрослых пациентов с запором указывали ранее Е.А. Маевская и соавт. [13], И.В. Козлова и соавт. [14], а также зарубежные авторы [15, 16].

В последние годы появляется все больше данных о том, что запор способствует развитию заболеваний и других органов и систем. Так, по данным D.S. Pashankar et al. [17], у детей с запором в 2 раза чаще наблюдалось ожирение, чем у детей, не страдающих запором: распространенность ожирения составляла 22,4 и 11,7% соответственно. В исследовании S.T. Hosseinzadeh et al. [18] распространенность депрессии у пациентов с запорами превосходит в 5,4 раза таковую в общей популяции (23,5% против 4,35% соответственно), а тревожных расстройств — в 4 раза (34,6% против 8,31% соответственно). Более чем у половины (51,7%) детей с хроническим запором имеют место симптомы хронической каловой интоксикации: общая слабость, вялость, головная боль, быстрая утомляемость, дети становятся невнимательными, отстают по школьной программе [19, 20]. По данным исследования Л.А. Волковой [21], распространенность запоров



**Рисунок.** Сопутствующие симптомы и коморбидные состояния у пациентов с СРК/запором или хроническим идиопатическим запором (графическое изображение распространенности сопутствующих заболеваний и количества пациентов, включенных в исследование) [25]

**Figure.** Concomitant symptoms and comorbid conditions in patients with IBS-C or CIC (diagram depicting the prevalence of concomitant diseases and the patients number included in the study) [25]

у пациентов с угревой болезнью 15–35 лет составила 70%. Анализ медицинских карт более 85 тыс. пациентов различных возрастов показал, что пациенты с запором имели в 2,31 раза более высокий риск развития атопического дерматита и в 1,81 раза более высокий риск развития бронхиальной астмы (БА), чем пациенты без запора [22–24].

D. Nellesen et al. [25] провели обзор литературы, включивший данные 35 исследований, и выявили в общей сложности 70 различных сопутствующих запору заболеваний (см. рисунок). Эти сопутствующие заболевания затрагивали различные системы органов, включая ЖКТ, мочеполовую, нервную, эндокринную, иммунную системы. Функциональная диспепсия и депрессия были среди наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с СРК/запором, тогда как функциональная диспепсия, сахарный диабет и депрессия были среди наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с хроническим идиопатическим запором.

## НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЗАЩИТНОГО КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ЗАПОРЕ

Механизмы развития системной патологии при хроническом запоре достаточно сложны и по современным представлениям могут быть связаны в том числе с функционированием слизисто-эпителиального кишечного барьера. Слизисто-эпителиальный барьер представляет собой функциональную единицу, разделяющую просвет кишечника и внутреннюю среду организма, и имеет три уровня:

- 1) презептимальный уровень образован микробиотой кишечника и слоем слизи, содержащим гликолизированные белки, экскретируемые бокаловидными клетками. Важнейший из них — гелеобразующий мукопротеин муцин 2, выработка которого обусловлена его защитными свойствами, блокирующими адгезию чужеродных бактерий к кишечному эпителию;
- 2) собственно эпителиальный слой, представленный эпителиоцитами, бокаловидными клетками, клетками Панета и энтероэндокринными клетками. Эпителиальные клетки тесно связаны между собой, в том числе группой белков, получивших название «белков плотных контактов» (клаудины, окклюдины, молекулы адгезии и белки периферических мембран *zonula occludens* 1–3, связывающие актин цитоскелета для контроля за парacellularной проницаемостью);
- 3) субэпителиальный слой, где сосредоточены иммунокомпетентные клетки подслизистого слоя, аккумулярованные в организованных лимфоидных фолликулах, в том числе Пейеровых бляшках [26–29].

Механизмом, контролирующим поддержание целостности эпителиального барьера, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся в результате гидролиза углеводов микробиотой кишечника, в первую очередь бутират — основной источник энергии для клеток кишечного эпителия. Бутират взаимодействует с рецепторами GPR41/43, а также с GPR109A-рецепторами, активируя альтернативную протеинкиназу C, фосфорилирующую *zonula occludens* и восстанавливающую целостность эпителиального барьера [30–32].

Кишечный барьер, в частности, препятствует проникновению из просвета кишечника во внутреннюю среду организма эндотоксина — компонента клеточной стенки грам-

отрицательных бактерий. Гиперэндотоксинемия способствует формированию системного и локального субклинического воспаления, являющегося звеном патогенеза многих заболеваний различных органов и систем [33, 34].

Исследования [33, 35] показали, что при запоре повышается проницаемость защитного кишечного барьера, что сопровождается повышением уровня эндотоксина в крови. В ряде исследований было показано, что при развитии хронического запора в микробном пейзаже кишечника резко снижается количество представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также *Bacteroides*, *Roseburia* и *Coprococcus*, что предсказуемо приводит к снижению уровня колонизационной резистентности и снижению продукции КЦЖК [27, 35, 36]. В частности, показано, что в кишечнике пациентов с запорами снижено количество масляной кислоты, ускоряющей кишечный транзит и являющейся основным источником энергии клеток кишечного эпителия [37, 38]. В то же время у пациентов с запорами наблюдается увеличение числа условно-патогенной микрофлоры, в том числе представителей семейства *Enterobacteriaceae* *Proteobacteria*, в частности *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, метаболиты которых способствуют повышению проницаемости эпителиального барьера [27, 35]. Избыточный бактериальный рост в условиях сниженной моторики приводит к прорыву эпителиального барьера, транслокации бактерий с последующей активацией клеток иммунной системы и выработке провоспалительных цитокинов [39, 40]. Протеобактерии обладают группой ZOT-подобных токсинов, взаимодействующих с протеазоактивируемыми рецепторами PAR-2 в слизистой оболочке и активирующих протеинкиназу PKC- $\alpha$ , катализирующую фосфорилирование белков *zonula occludens*, что в свою очередь разрывает связи с окклюдинами, клаудинами и F-актином и вызывает перестройку цитоскелета эпителиоцитов, перераспределяя филаменты F-актина [31].

Все эти изменения приводят к потере целостности плотных контактов между клетками кишечника, открывая межклеточные каналы для бактерий, бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов), экзотоксинов, белковых молекул (в том числе обладающих антигенными свойствами, например высокоиммуногенных белков коровьего молока или овальбумина) из просвета кишечника, инициирующих активацию клеток иммунной системы. Так, в исследовании, проведенном С. Cirali et al. [41], было показано наличие системного субклинического воспаления у детей с функциональным запором: уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-12, а также неоптерина в сыворотке крови детей с функциональным запором существенно превышали показатели у детей без функционального запора.

## ЗАПОР, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАЖБП

В исследовании с участием женщин в возрасте 46±20 лет более высокая распространенность метаболического синдрома была обнаружена у пациенток с запором по сравнению с участницами исследования, не страдающими запором (7,6% против 2,4%, отношение шансов 3,1, 95% доверительный интервал 1,1–8,9,  $p=0,03$ ) [42].

Липополисахариды, являющиеся компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий кишечной микробиоты, в настоящее время идентифицируются как фактор, участвующий в возникновении и прогрессировании воспа-



ления при метаболических заболеваниях, связанных с ожирением (инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа (СД2)). Среди факторов, объясняющих метаболическую эндотоксемию на фоне диеты с высоким содержанием жиров, изменения барьерной функции кишечника, по-видимому, играют особенно важную роль. Метаболическая эндотоксемия положительно коррелирует с несколькими маркерами сердечно-сосудистых факторов риска и СД2, такими как триглицериды, холестерин, глюкоза и инсулин, у пациентов с сахарным диабетом. Предполагается, что эндотоксемия, вызванная токсинами кишечного происхождения, также играет причинную роль в возникновении и прогрессировании воспаления и повреждения печени при хронических заболеваниях печени. Печеночный компонент метаболического синдрома включает сложный спектр патологических изменений, в том числе стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Изменения в структуре белков плотных межклеточных контактов, в том числе экспрессия и распределение белка, являются критическими факторами нарушения барьерной функции кишечника и последующих изменений проницаемости кишечника, наблюдаемых у пациентов с НАЖБП [15, 16, 43]. V. Giorgio et al. [16] показали, что проницаемость эпителиального барьера кишечника была выше у детей с НАЖБП (соотношение лактулоза/маннит  $0,038 \pm 0,037$  против  $0,008 \pm 0,007$  в группе контроля,  $p < 0,05$ ). В группе детей с НАЖБП проницаемость кишечника была выше у пациентов, страдающих стеатогепатитом, в сравнении с детьми, страдающими стеатозом печени ( $0,05 \pm 0,04$  против  $0,03$ ,  $p < 0,05$ ).

## ЗАПОР И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Москалец и соавт. [44] высказали мнение о том, что у детей с хроническими запорами могут развиваться аутоиммунные процессы, воздействующие в том числе на антигены кишечной стенки (при этом в роли кофактора выступают бактериальные патогены) с последующей поликлональной активацией В-лимфоцитов. Эта же группа авторов обнаружила в крови 18 (64,2%) больных с хроническим запором антитела к цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов. У 10 (66,6%) больных с долихосигмой и 6 (46,1%) больных с функциональным запором были обнаружены антитела к белку, увеличивающему проницаемость. У пациентов с долихосигмой обнаруживали антитела к катепсину G, лизоциму и лактоферрину (по одному (6,6%) в каждом случае), а у больных с функциональным запором — к миелопероксидазе, лизоциму и лактоферрину (по одному (7,7%) в каждом случае).

Микробный дисбаланс в составе кишечной микробиоты у ряда пациентов приводит к доминированию протеобактерий, являющихся продуцентами уремических токсинов. Так, при метаболизме тирозина образуются п-крезол и индол, являющиеся источниками в организме п-крезол-сульфата и индоксил-сульфата. Замедление транзита кишечного содержимого увеличивает экспозицию уремических токсинов. Эндогенный дисбиоз, возрастающий в условиях задержки транзита кишечного содержимого, активирует Т-клеточнозависимую продукцию IgA вследствие выработки ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  с последующим формированием и депонированием IgA1-содержащих иммунных комплексов в гломерулярном мезангии. Далее возникает активация системы комплемента и вследствие проникновения бактерий и их метаболитов (липополиса-

харида) в систему венозной и лимфатической циркуляции формируется системное воспаление с последующим развитием IgA-нефропатии (болезнь Берже) и впоследствии — почечной недостаточности, являющихся на сегодняшний день одними из наиболее прогностически неблагоприятных коморбидных состояний, ассоциированных с повреждением эпителиального барьера кишечника в сочетании с нарушением кишечного транзита [45, 46].

## ЗАПОР И ЦЕЛИАКИЯ

В последние годы было установлено, что пациенты с целиакией также имеют аномальную структуру белков межклеточных контактов и повышенную проницаемость эпителиального барьера кишечника. Предполагается, что при целиакии белок глиадин, вызывающий развитие заболевания, проникает через кишечный эпителий в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника и инициирует аутоиммунную реакцию, тогда как здоровый кишечный эпителий непроницаем для глиадина. Кроме того, было показано *in vitro* и в экспериментальных исследованиях, что глиадин сам по себе способен увеличивать проницаемость кишечника, усиливая высвобождение белка зонулина, обладающего эффектом ZOT-токсинов протеобактерий, при связывании с рецептором хемокинов CXCR3. Зонулин представляет собой уникальный белок, который снижает барьерную функцию кишечника путем модуляции белков плотных контактов (таких как ZO-1). При исследовании уровня фекального зонулина у больных в активной фазе целиакии выявляется увеличение его концентрации, а при строгом соблюдении аглиадиновой диеты наблюдается снижение его до нормы, в то время как у пациентов, не соблюдающих диету, его значения остаются высокими. Более того, у больных с выраженной атрофией ворсинок показатели фекального зонулина наиболее существенно превышают контрольные показатели [47]. Распространенность целиакии существенно выше среди детей, страдающих хроническим запором, чем среди населения в отдельных европейских странах (Голландия), что указывает на возможную связь этих двух групп заболеваний [48]. Хорошо известно, что у пациентов с целиакией часто наблюдается нарушение моторики кишечника. Исследования показали наличие нарушенной моторики пищевода, измененного опорожнения желудка и нарушения моторики тонкой кишки, желчного пузыря и толстой кишки у пациентов с целиакией, не получающих лечения. Большинство этих двигательных нарушений проходят после соблюдения строгой безглютеновой диеты, что позволяет предположить, что аутоиммунные механизмы, связанные с воспалительным процессом и развитием болезни, ответственны за двигательную дисфункцию [49]. В рекомендациях ESPGHAN (2020), посвященных диагностике целиакии, дети с запором рассматриваются как группа риска по выявлению целиакии наряду с пациентами, страдающими СРК [50].

## ЗАПОР И ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Ретроспективные, а также проспективные исследования в области педиатрии и урологии позволяют предположить, что запор играет важную этиологическую роль в формировании инфекций мочевыводящих путей, энуреза и недержания мочи. Механическое объяснение причин, по которым запор вызывает дисфункцию мочеиспускания,

сосредоточено вокруг анатомического сдавления и последующего смещения мочевого пузыря прямой и сигмовидной кишкой, перегруженными фекальными массами. Возникающее сдавление мочевого пузыря вызывает стимуляцию рецепторов, реагирующих на растяжение мочевого пузыря, что приводит к его «незаторможенному» сокращению, характерным для пузырно-мочеточникового рефлюкса, и впоследствии — к рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей и энурезу [8]. По данным иранских исследователей S.M. Dehghani et al. [51], у детей с хроническим запором (n=120) частота возникновения дизурии достигала 16,7%, ночного энуреза — 22,5%, дневного энуреза — 3,3%, недержания мочи — 4,2%. В качестве ведущего возбудителя инфекций мочевыводящих путей у данной группы детей с запором была идентифицирована *E. coli* (71,4%), реже встречались штаммы *Enterobacter* (14,3%) и коагулазопозитивного *S. aureus* (14,3%).

Чрезмерный рост патогенной кишечной палочки и/или применение антибиотиков, вызывающих дисбактериоз кишечника, могут спровоцировать дисфункцию кишечного барьера, которая вызывает субклиническое кишечное, а затем и системное воспаление. Повреждение кишечного мукозального барьера является основным источником постоянной персистенции *E. coli* в мочевыводящих путях и формирует в последующем предрасположенность к развитию рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [52].

## ЗАПОР И АТОПИЯ

В 2023 г. исследователи из Японии [53] по результатам обследования 62 тыс. пациентов установили, что частота стула 2 и менее раз в неделю у детей в возрасте одного года сопровождалась повышением риска развития атопического дерматита до трехлетнего возраста. Группа исследователей из Тайваня [22–24] убедительно доказала, что запор является одним из ведущих факторов риска развития БА и атопического дерматита у детей и взрослых пациентов. У этих групп пациентов другие исследователи отмечали резкое снижение в составе микробного пейзажа штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и обильный рост таких потенциально патогенных штаммов, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Clostridium* spp., а также резкий дефицит КЦЖК в кишечном содержимом.

## ЗАПОР И АКНЕ

В последние годы стало очевидно, что может существовать связь между пищевыми компонентами, особенно углеводами с низким содержанием клетчатки, дисбиозом кишечника и повышенным риском появления *Acne vulgaris*. Необходимо гораздо больше исследований этой темы: механизмы, очевидно, связаны со способностью бифидобактерий предотвращать отток липополисахаридов (эндотоксинов грамотрицательных бактерий) в системный кровоток. Несомненно, что потеря бифидобактерий из-за неправильного питания (высокое содержание жира и сахара в пище) приводит к повышению проницаемости мукозального барьера кишечника, проникновению эндотоксинов через кишечный барьер, что в свою очередь приводит к вялотекущему воспалению, окислительному стрессу, резистентности к инсулину. У тех, кто генетически предрасположен к акне, этот каскад увеличивает вероятность избыточной выработки кожного сала и обострений акне. У таких

пациентов применение пробиотиков способно уменьшить системный доступ кишечных эндотоксинов в кровоток и снизить их влияние на кожу и организм в целом [54].

## ЗАПОР, ЭМОЦИИ И ПОВЕДЕНИЕ

Влияние комменсальной микробиоты на патофизиологию депрессивных расстройств и связанных с ними коморбидных заболеваний ЖКТ (запор) только начинает изучаться. Несомненно, что изменение состава микробиоты, бактериальная транслокация через нарушенный кишечный барьер и метаболическая эндотоксемия играют значительную роль в развитии депрессии и сопутствующих заболеваний. Сообщается, что несколько таксонов имеют более высокую относительную численность при развитии клинически значимой депрессии, ассоциированной с воспалением ЖКТ (*Enterococcus*, *Eggerthella*). На возможность микробоопосредованного воспаления при депрессии указывает не только увеличение количества микробов, связанных с воспалением, но и то, что ситуация усугубляется потерей видов, секретирующих противовоспалительные метаболические продукты. В исследованиях [55, 56] было выявлено снижение *Faecalibacterium*, *Coprococcus* и *Butyricicoccus*, которые обладают, как было продемонстрировано ранее, свойствами секретировать противовоспалительные КЦЖК, особенно бутират, в группах пациентов, страдающих депрессией, в сравнении с группой контроля. Микробиота кишечника может также регулировать функцию мозга, влияя на метаболизм триптофана. Некоторые бактерии, такие как *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Oscillibacter*, оказывают влияние на работу триптофансинтазы, влияя тем самым на обмен серотонина в мозге. Важно отметить, что определенная часть микробиоты кишечника производит, как было указано выше, КЦЖК, такие как ацетат, пропионат и бутират, которые обладают и выраженными нейроактивными свойствами. В то же время некоторые классические нейротрансмиттеры, как  $\gamma$ -аминомасляная кислота, допамин, норадреналин, также производятся микробиотой кишечника. Ввиду вышеизложенного становится очевидной связь между развитием запора и депрессивных расстройств в детском возрасте. Так, исследователи из Португалии [57] установили наличие депрессии у 24 (57,1%) детей, страдающих хроническим запором. Наряду с депрессией у 27 (64,3%) отмечались трудности в социализации, у 10 (23,8%) — бессонница, у 8 (19%) — маниакальные расстройства, у 33 (78,6%) — тревожность.

## ПОДХОДЫ К УСТРАНЕНИЮ ЗАПОРА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Таким образом, лечение запора представляет собой лечение блока коморбидной патологии, в котором терапия первой линии — это лечение собственно запора [58]. В связи со всем вышеуказанным представляется целесообразным применять для лечения хронического запора современные лекарственные препараты, обладающие комплексным действием и возможностью одновременного устранения запора и восстановления защитного кишечного барьера для защиты организма от эндотоксиновой агрессии. К настоящему времени к числу наиболее эффективных корректоров запора справедливо относят препарат Экспортал® (международное непатентованное наименование: лактитол), относящийся к группе осмотических слабительных.

Лактитол не гидролизруется и не всасывается в тонкой кишке и достигает просвета толстой кишки, где расщепляется микробиотой кишечника до КЦЖК. По сравнению с лактулозой при расщеплении лактитола образуется в 10 раз больше масляной кислоты — КЦЖК, ускоряющей кишечный транзит и являющейся основным источником энергии клеток кишечного эпителия [37, 38, 58]. После 45-дневного курса лечения препаратом Экспортал® у пациентов с запором наблюдалась нормализация уровня масляной кислоты в кишечнике, чего не происходило после курса лечения запора лактулозой [30]. Такой механизм действия препарата обеспечивает его большую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с другими слабительными средствами, показанную в исследованиях.

При проведении сравнительных исследований у взрослых пациентов было показано, что по эффективности лактитол существенно превосходит слабительные средства раздражающего действия ( $p=0,03$ ) и плацебо ( $p=0,001$ ) [59].

Проведенное исследование [60] по сравнению эффективности лактитола и макрогола в лечении запоров у пациентов пожилого возраста показало, что при применении лактитола доля пациентов с ремиссией и значительным улучшением (уменьшение клинических симптомов запора более чем на 50%) составила 84%, тогда как в группе макрогола — только 66%. При этом доля пациентов, у которых возникли побочные эффекты, в группе лактитола была в 2 раза ниже.

Не меньшую эффективность лактитол продемонстрировал в педиатрической практике. В исследовании, проведенном В.П. Новиковой [61], с целью оценки эффективности препарата Экспортал® у детей раннего возраста обследовано 30 детей от 1 года до 3 лет, страдающих функциональными запорами. Двадцать детей получали Экспортал®, а 10 — только коррекцию диеты и двигательной активности. Лечение исследуемым препаратом у всех детей оказалось эффективным. Нормализация формы и частоты стула наблюдалась в среднем в сроки  $5,6 \pm 0,3$  дня, исчезновение дополнительного натуживания —  $8,1 \pm 0,3$  дня, исчезновение жалоб на боли в животе —  $4,3 \pm 0,2$  дня, исчезновение боязни горшка —  $10,7 \pm 0,4$  дня. В группе сравнения запор не удалось устранить.

В сравнительных исследованиях [62–64] лактитола и лактулозы у детей с запором показана большая эффективность лактитола в разрешении запора и в 2 раза меньшая частота боли и вздутия живота.

C. Chen et al. [65] показали значение лактитола в коррекции синдрома повышенной кишечной проницаемости. В данном исследовании 60 пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и кишечной эндотоксемией были рандомизированы на 2 группы: группу ( $n=30$ ), получавшую стандартную терапию ХВГ и лактитол, и контрольную группу ( $n=30$ ), получавшую только стандартную терапию ХВГ. В группе пациентов, получавших лактитол, количество бифидобактерий и лактобактерий в 1 г влажного кала статистически значимо увеличилось ( $p<0,01$ ), а количество *Clostridium perfringens* снизилось ( $p<0,001$ ). Уровень эндотоксина в плазме снизился после лечения с  $72,89$  до  $33,33$  нг/л в группе лактитола и с  $66,00$  до  $51,07$  нг/л в контрольной группе, при этом уровни плазменного эндотоксина в группе лактитола снизились статистически значимо больше, чем в контрольной группе ( $p<0,01$ ), что отражает способность лактитола восстанавливать защитный кишечный барьер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический запор представляет собой классический пример мультиморбидной патологии. Синдром повышенной кишечной проницаемости, возникающий при хроническом запоре, формирует целый блок системной патологии, вовлекающей практически все системы и органы человека. Следует рассматривать препарат Экспортал® (лактитол) как препарат выбора для лечения запоров в детском возрасте и у взрослых пациентов вследствие способности к генерации наибольшего количества бутирата в просвете кишечника. Следует рекомендовать его как препарат комплексного действия, способный корректировать частоту стула, симптоматику запора, а также восстанавливать кишечный барьер для защиты организма от последствий запора. ▲

## Литература / References

1. Алхасов А.Б., Батаев С.М., Бельмер С.В. и др. Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Alkhasov A.B., Batayev S.M., Bel'mer S.V. et al. Children's gastroenterology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2022 (in Russ.).]
2. Hyams J.S., di Lorenzo C., Saps M. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child / adolescent. Gastroenterology. 2016;150(6):1456–1468.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
3. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Ревякина С.А. Запоры у детей (результаты нового российского популяционного исследования). РМЖ. 2011;3:159–164. [Erdes S.I., Matsukatova B.O., Revyakina S.A. Constipation in children (results of a new Russian population study). RMJ. 2011;3:159–164 (in Russ.).]
4. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. Рос вестн перинатол и педиатр. 2020;65(6):133–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144. [Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2020;65(6):133–144 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144.
5. Думова Н.Б., Кручина М.К. Функциональный запор у детей разных возрастных групп. РМЖ. 2012;15:792–799. [Dumova N.B., Kruchina M.K. Functional constipation in children of different age groups. RMJ. 2012;15:792–799 (in Russ.).]
6. Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. Хронические запоры в практике педиатра: что знаем? Что нового? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;11(171):16–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26. [Fayzullina R.A., Belmer S.V. Chronic constipation in pediatric practice: what do we know? Anything new? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11):16–26 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26.
7. Nellesen D., Chawla A., Oh D.L. et al. Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade. Postgrad Med. 2013;125(2):40–50. DOI: 10.3810/pgm.2013.03.2640.
8. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(1):9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.
9. Choung R.S., Rey E., Schleck C.D. et al. Chronic constipation and co-morbidities: A prospective population-based nested case-control study. United European Gastroenterol J. 2016;4(1):142–151. DOI: 10.1177/2050640614558476.
10. Драпкина О.М., Шутлов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):65–69. DOI: 10.15829/17288800.2019.26569. [Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremova E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):65–69 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.



11. Алиева Э.И. Недержание кала у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003;82(5):82–85.  
[Aliyeva E.I. Fecal incontinence in children. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2003;82(5):82–85 (in Russ.).]
12. Захарова И.Н., Бережная И.В., Шишкина С.В. Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность? Медицинский совет. 2019;(17):130–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-130-136.  
[Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Shishkina S.V. Chronic constipation combined with biliary tract dysfunction in children: comorbidity or clinical regularity? *Meditsinskiy sovet*. 2019;(17):130–136 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-130-136.]
13. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Особенности течения неалкогольного стеатогепатита, ассоциированного с хроническим запором. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;9:36–44.  
[Mayevskaya E.A., Mayev I.V., Kucheryavyi Yu.A. et al. Features of the course of non-alcoholic steatohepatitis associated with chronic constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;9:36–44 (in Russ.).]
14. Козлова И.В., Лаптева Е.А. Изменения толстой кишки при неалкогольной жировой болезни печени: клинические, эндоскопические, иммуногистохимические критерии диагностики. Современные проблемы науки и образования. 2018;3:49.  
[Kozlova I.V., Lapteva Ye.A. Changes in the colon in non-alcoholic fatty liver disease: clinical, endoscopic, immunohistochemical diagnostic criteria. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;3:49 (in Russ.).]
15. Kessoku T., Kobayashi T., Tanaka K. et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8161. DOI: 10.3390/ijms22158161.
16. Giorgio V., Miele L., Principessa L. et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014;46(6):556–560. DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.010.
17. Pashankar D.S., Loening-Baucke V. Increased prevalence of obesity in children with functional constipation evaluated in an academic medical center. *Pediatrics*. 2005;116(3):e377–e380. DOI: 10.1542/peds.
18. Hosseinzadeh S.T., Poorsaadati S., Radkani B., Forootan M. Psychological disorders in patients with chronic constipation. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011;4(3):159–163.
19. Цимбалова Е. Алгоритм лечения хронических запоров у детей. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(3):108–113.  
[Tsybalova E. Algorithm of treatment of chronic constipation in children. *Current Pediatrics*. 2011;10(3):108–113 (in Russ.).]
20. Ипатов А.А., Цветкова Л.Н., Полунина В.В. Факторы риска формирования и особенности течения острого и хронического запора у детей. Вопросы детской диетологии. 2014;12(3):18–22.  
[Ipatov A.A., Tsvetkova L.N., Polunina V.V. Risk factors for the formation and characteristics of the course of acute and chronic constipation in children. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2014;12(3):18–22 (in Russ.).]
21. Волкова Л.А. Влияние функционального запора на течение угревой болезни и лечебную тактику: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.  
[Volkova L.A. The influence of functional constipation on the course of acne and therapeutic tactics: thesis. M.; 2007 (in Russ.).]
22. Huang Y.C., Wu M.C., Wang Y.H., Wei J.C. The influence of constipation on asthma: A real-world, population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14540. DOI: 10.1111/ijcp.14540.
23. Huang Y.C., Wu M.C., Wang Y.H., Wei J.C. Influence of constipation on atopic dermatitis: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13691. DOI: 10.1111/ijcp.13691.
24. Huang Y.C., Wu M.C., Wang Y.H., Wei J.C. Do Children With Constipation Have Increased Risk of Asthma? Real-World Data From a Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021;9:714406. DOI: 10.3389/fped.2021.714406.
25. Nellesen D., Chawla A., Oh D.L. et al. Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade. *Postgrad Med*. 2013;125(2):40–50. DOI: 10.3810/pgm.2013.03.2640.
26. Беляков Д.Г., Гаус О.В., Гавриленко Д.А. Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):458–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.
- [Belyakov D.G., Gaus O.V., Gavrilenko D.A. Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):458–463 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.
27. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.  
[Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):52–59 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.]
28. Piche T., Barbara G., Aubert P. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. 2009;58(2):196–201. DOI: 10.1136/gut.2007.140806.
29. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821–834. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143.
30. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Григорьева Ю.В. и др. Клинико-метаболическая эффективность лактиолола в терапии хронического запора (результаты неинтервенционной проспективной наблюдательной программы "Osmaoid"). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;150(2):149–160.  
[Ardatskaya M.D., Butorova L.I., Grigorieva Yu.V. et al. Clinical-metabolic efficiency of lactitolin in the therapy of chronic constipation (results of the non-interventional prospective observation program "Osmaoid"). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):149–160 (in Russ.).]
31. Pérez-Reytor D., Puebla C., Karahanian E., García K. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. *Front Physiol*. 2021;12:650313. DOI: 10.3389/fphys.2021.650313.
32. Lamprecht M., Bogner S., Schippinger G. et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):45. DOI: 10.1186/1550-2783-9-45.
33. Карпукhin О.Ю., Шакуров А.Ф., Копорулина М.О. Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения. Практическая медицина. 2014;5(81):58–61.  
[Karpukhin O.Yu., Shakurov A.F., Koporulina M.O. Endotoxin level as a criterion for assessing the severity of chronic constipation and the effectiveness of its treatment. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;5(81):58–61 (in Russ.).]
34. Minihane A.M., Vinoy S., Russell W.R. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999–1012. DOI: 10.1017/S0007114515002093.
35. Khalil I.L., Quigley E.M., Konovitch E.A., Maximova I.D. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37(11):838–849. DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008.
36. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A. et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci Rep*. 2017;7(1):9879. DOI: 10.1038/s41598-017-10663-w.
37. Zhuang M., Shang W., Ma Q. et al. Abundance of Probiotics and Butyrate-Production Microbiome Manages Constipation via Short-Chain Fatty Acids Production and Hormones Secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(23):e1801187. DOI: 10.1002/mnfr.201801187.
38. Hurst N.R., Kendig D.M. et al. The short chain fatty acids, butyrate and propionate, have differential effects on the motility of the guinea pig colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1586–1596. DOI: 10.1111/nmo.12425.
39. Park J.H., Park D.I., Kim H.J. et al. The Relationship between Small-Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2009;3(3):174–179. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.174.
40. Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleva R. et al. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):464–471. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x.
41. Ciralı C., Ulusoy E., Kume T., Arslan N. Elevated serum neopterin levels in children with functional constipation: association with systemic

- proinflammatory cytokines. *World J Pediatr.* 2018;14(5):448–453. DOI: 10.1007/s12519-018-0144-8.
42. Sarnelli G., Aniello R.D., Pesce M. et al. Chronic constipation is a risk factor for metabolic syndrome. In: Abstracts of the 19<sup>th</sup> National Congress of Digestive Diseases. *Digestive and Liver Disease.* 2013;45:S131.
43. König J., Wells J., Cani P.D. et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(10):e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54.
44. Москалец О.В., Щербина В.И. Особенности иммунного ответа при хронических запорах у детей. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016;2(157):119–121.
- [Moskalets O.V., Shcherbina V.I. Features of the immune response in chronic constipation in children. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2016;2(157):119–121 (in Russ.).]
45. Han L., Fang X., He Y. et al. ISN forefronts symposium 2015: IgA nephropathy, the gut microbiota, and gut–kidney crosstalk. *Kidney International Reports.* 2016;1(3):189–196. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.08.002.
46. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология.* 2018;22(4):57–73. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73.
- [Lukichev B.G., Rumyantsev A.Sh., Akimenko V. Colonic Microbiota And Chronic Kidney Disease. *Message One. Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(4):57–73 (in Russ.).] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73.
47. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Зонулин и I-FABP — маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):511–516. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480.
- [Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Novikov A.A. et al. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(4):511–516 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480.
48. Pelleboer R.A., Janssen R.L., Deckers-Kocken J.M. et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(2):173–176. DOI: 10.2223/JPED.2155.
49. Pinto-Sanchez M.I., Bercik P., Verdu E.F. Motility alterations in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Dig Dis.* 2015;33(2):200–207. DOI: 10.1159/000371400.
50. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
51. Dehghani S.M., Basiratnia M., Matin M. et al. Urinary tract infection and enuresis in children with chronic functional constipation. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(5):363–366.
52. Stepanova N. How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Front Pharmacol.* 2022;13:780122. DOI: 10.3389/fphar.2022.780122.
53. Takano Y., Aochi Y., Ikehara S. et al. The association between constipation and subsequent risk of atopic dermatitis in children: the Japan Environment and Children's Study. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:71. DOI: 10.1265/ehpm.23-00103.
54. Bowe W.P., Logan A.C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis — back to the future? *Gut Pathog.* 2011;3(1):1. DOI: 10.1186/1757-4749-3-1.
55. Gao M., Wang J., Liu P. et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):379. DOI: 10.1038/s41398-023-02670-5.
56. Slyepchenko A., Maes M., Jacka F.N. et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):31–46. DOI: 10.1159/000448957.
57. Motta C.R., Iêgo S., Oliveira I.T. et al. What do pediatrics residents know about the psychological factors in constipation? *Psicologia, Saúde e Doenças.* 2013;14(1):38–52.
58. Patil D.H., Westaby D., Mahida Y.R. et al. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gut.* 1987;28(3):255–259. DOI: 10.1136/gut.28.3.255.
59. Miller L.E., Tennilä J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:241–248. DOI: 10.2147/CEG.S58952.
60. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизаветина Г.А. и др. Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы. Эффективная фармакотерапия. 2011;3:29–35.
- [Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Yelizavetina G.A. et al. Functional constipation: some therapeutic approaches. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;3:29–35 (in Russ.).]
61. Новикова В.П. Экспортал® в лечении запоров у детей раннего возраста. *Практика педиатра.* 2014;5:50–52.
- [Novikova V.P. Exportal® in the treatment of constipation in young children. *Praktika pediatria.* 2014;5:50–52 (in Russ.).]
62. Martino A.M., Pesce F., Rosati U. Effetti del lattitolo nel trattamento della stasi intestinale in età pediatrica. *Minerva Pediatr.* 1992;44(6):319–323 (in Italian).
63. Pitzalis G., Deganello F., Mariani P. et al. Il lattitolo nella stipsi cronica idiopatica del bambino. *Pediatr Med Chir.* 1995;17(3):223–226 (in Italian).
64. Bonamico M., Deganello F., Mariani P. et al. Evidence of efficacy of lactitol in the treatment of chronic constipation in children. *Gastroenterology.* 1993;104(4):479.
65. Chen C., Li L., Wu Z. et al. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect.* 2007;54(1):98–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.11.013.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Нижевич Александр Альбертович** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7408-5719.

**Валеева Диана Салаватовна** — главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Минздрава Республики Башкортостан, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ РДКБ; 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; ORCID iD 0000-0002-4421-0005.

**Логиновская Валентина Владимировна** — врач-аллерголог ГБУЗ РДКБ; 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98.

**Контактная информация:** Нижевич Александр Альбертович, e-mail: aanj@ya.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 01.12.2023.**

**Поступила после рецензирования 22.12.2023.**

**Принята в печать 19.01.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Alexander A. Nizhevich** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7408-5719.

**Diana S. Valeeva** — Chief Consultant Pediatric Gastroenterologists of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Deputy Chief Medical Officer for Medical Affairs; Russian Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin str., Ufa, 450106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4421-0005.

**Valentina V. Loginovskaya** — allergologist, Russian Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin str., Ufa, 450106, Russian Federation.

**Contact information:** Alexander A. Nizhevich, e-mail: aanj@ya.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 01.12.2023.**

**Revised 22.12.2023.**

**Accepted 19.01.2024.**