

Ю.Б. Успенская

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава РФ

Современный взгляд на проблему запора в период беременности*

Ключевые слова

Запор беременных, слабительные средства, нарушение моторной функции, кишечник, псиллиум, семена подорожника.

Запоры являются одной из самых распространенных гастроэнтерологических патологий в период беременности. По разным данным, запоры в период беременности отмечаются в 25–40 % случаев [1–3]. Запоры могут впервые возникать во время беременности, а при наличии симптомов до зачатия усугубляться и иметь более стойкий характер.

На нарушение функции кишечника в период беременности может влиять целая группа факторов. К ним относится изменение рациона питания с уменьшением количества пищевых волокон, снижение приема суточного объема жидкости, особенно в III триместре беременности у пациенток с гестозами, а также ограничение физической активности. С другой стороны, по мере увеличения срока беременности растущая беременная матка может оказывать механическое давление на толстую кишку. Некоторые медикаментозные средства, назначаемые во время беременности, могут оказывать тормозящее воздействие на моторную функцию кишечника (препараты железа, магния, спазмолитические и β -миметические средства, прогестины) [4, 5]. В некоторых случаях запоры — проявление других заболеваний, например, гипофункции щитовидной железы или сахарного диабета. Однако ведущую роль в развитии запоров беременных играют гормональные факторы.

С начала беременности повышение уровней эстрогенов и прогестерона (ПГ) с пиком их концентрации в III триместре беременности обуславливает изменения не только со стороны орга-

нов репродуктивной системы, но и оказывает влияние на функцию органов пищеварения. Ключевую роль в развитии моторных нарушений желудочно-кишечного тракта во время беременности принадлежит ПГ. Повышение концентрации в крови уровня ПГ с ранних сроков беременности оказывает физиологическое неселективное релаксирующее воздействие не только на миометрий, но и на гладкую мускулатуру органов желудочно-кишечного тракта. ПГ повышает порог возбудимости гладкой мускулатуры к разным стимулам. В исследовании ПГ ингибирует сократительную активность продольных и циркулярных мышечных волокон кишечной стенки [6]. Параллельно с ростом уровня ПГ во время беременности отмечается снижение концентрации мотилина, гастроинтестинального гормона — регулятора моторики желудочно-кишечного тракта [7, 8]. Наряду с замедлением кишечной моторики на фоне снижения уровня мотилина отмечается релаксация нижнего пищеводного сфинктера и гипотония желчного пузыря. Снижение моторной активности кишечника может усугубляться вследствие гипомоторной дискинезии желчного пузыря, часто наблюдаемой во время беременности. ПГ, связываясь с рецепторами, расположенными в желчном пузыре, не только снижает тонус гладкомышечных клеток, но и повышает порог их возбудимости к стимулирующему воздействию холецистокинина [9]. Результатом этого влияния, а также уменьшения концентрации мотилина является снижение сократительной активности желчного пузыря [10]. Уменьшение поступления желчи, естественного стимулятора кишечной моторики, в

* Гинекология, 2012, Т. 14, № 5, с. 69–72.

дванадцятиперстную кишку вносит дополнительный вклад в развитие запора у беременных.

Увеличение во время беременности уровня релаксина обеспечивает физиологически необходимое расслабление гладкомышечных клеток сосудов и матки. В исследовании релаксин параллельно оказывал аналогичный эффект на гладкую мускулатуру кишечника, активируя синтез нейротрансмиттера оксида азота и в итоге приводя к снижению двигательной активности кишечной стенки [11, 12].

В исследованиях было показано участие механизмов «up-regulation» экспрессии ингибирующих G-протеинов и «down-regulation» экспрессии стимулирующих G-протеинов в угнетении кишечной моторики под влиянием высоких концентраций ПГ [13].

До недавнего времени роль эстрогенов в развитии запоров беременности была не ясна. Однако в последних исследованиях показано участие эстрогенов в изменении процессов абсорбции воды в толстой кишке. Известно, что во время беременности объем циркулирующей плазмы может увеличиваться на 50 % [14]. Увеличение объема циркулирующей плазмы обеспечивается активацией процессов абсорбции натрия и воды в кишечнике [15]. Увеличение всасывания жидкости колоноцитами приводит к уменьшению объема и уплотнению каловых масс, которые оказывают недостаточный стимулирующий эффект на механорецепторы толстой кишки, что в результате приводит к замедлению кишечного транзита. Наиболее активно процессы всасывания воды происходят в проксимальных отделах толстой кишки. Преобладающим механизмом абсорбции воды является ее пассивный транспорт вслед за ионами натрия. Всасывание ионов натрия происходит при участии белка — переносчика апикальной мембраны колоноцита NHE3 [16]. В исследовании N.Choijookhoo и соавт. [17] продемонстрировано увеличение экспрессии NHE3-протеина в проксимальных отделах толстой кишки с ростом срока беременности у мышей. В толстой кишке преимущественно обнаруживаются эстрогеновые рецепторы типа β . Увеличение экспрессии NHE3 в эпителиоцитах толстой кишки у беременных мышей сочеталось со значительным повышением плотности эстрогеновых рецепторов типа β . Таким образом, эти данные указывают на регулируемую роль эстрогенов в активации абсорбции натрия и воды через механизмы повышения экспрессии NHE3-протеинов при запоре беременных [17].

Таким образом, запоры во время беременности являются результатом сочетания целого комплекса факторов. Наличие длительного запора

во время беременности может оказывать неблагоприятное воздействие на состав кишечной микрофлоры, проницаемость кишечного барьера и, как следствие, приводить к изменению микробиоценоза половых путей и иммунного статуса. Кроме того, длительное натуживание при дефекации способствует повышению тонуса миометрия и может явиться причиной возникновения угрозы прерывания беременности.

Диагностика

При обследовании пациенток с запором следует проводить тщательный сбор анамнеза с уточнением времени возникновения запора, приема лекарственных средств, в том числе слабительных. При расспросе учитываются характеристики стула:

1. Частота (менее 3 дефекаций в неделю).
2. Консистенция (плотный или фрагментированный стул).
3. Затруднения при дефекации (длительное натуживание).
4. Ощущение неполного опорожнения прямой кишки.
5. Необходимость в принудительном опорожнении прямой кишки.

В комплекс обследования включаются ультразвуковое исследование органов брюшной полости, клинический анализ крови, определяются уровни тиреотропного гормона, сывороточного кальция, глюкозы. Обязательным является проведение пальцевого исследования прямой кишки. Во время беременности запоры чаще носят функциональный характер, однако в случаях тяжелых запоров или при наличии «симптомов тревоги» (анемия, появление крови в кале, постоянные интенсивные боли в животе, лихорадка, лейкоцитоз и пр.) следует исключать органические причины заболевания. В этом случае возможно проведение сигмоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости. Из лучевых методов диагностики безопасной у беременных является магнитно-резонансная томография.

Лечение

Подход к лечению запоров у беременных не отличается от общепринятого и включает 2 этапа.

На первом проводится коррекция рациона и режима питания и питьевого режима. Женщинам рекомендуется частое дробное питание с включением продуктов, богатых пищевыми волокнами (овощи, фрукты, цельнозерновой хлеб, зелень, морская капуста, льняное семя). Рекомендуется прием не менее 1,5–2 л жидкости в сутки. Желательна дозированная физическая нагрузка. По возможности, следует уменьшить

или отменить прием препаратов, способствующих развитию запора.

При неэффективности мер первого этапа на втором назначается лекарственная терапия.

Лекарственные средства, применяемые во время беременности, должны быть безопасными для матери и плода и оказывать необходимый терапевтический эффект в минимальных дозах. Главным образом информация о безопасности лекарственных средств у беременных основывается на результатах крупных проспективных и клинических исследований. На основании этих данных контролирующими органами разных стран лекарственным средствам присвоены категории безопасности для беременных. Одной из наиболее удобных и применяемой в клинической практике считается классификация американского Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA). Современный арсенал слабительных средств включает 3 основные группы [18]:

1. Стимулирующие средства.
2. Средства, размягчающие фекалии.
3. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого.

Согласно данным FDA в современном спектре слабительных средств лишь ограниченное количество препаратов может считаться приемлемым для длительного применения у беременных.

Категории безопасности препаратов во время беременности (FDA, США)

А. Многолетнее изучение действия препарата на организм беременной не выявило риска для плода в I триместре беременности и нет доказательств риска в более поздние сроки

В. Исследования на животных не выявили риска для плода, но отсутствуют адекватные клинические исследования у беременных женщин. Либо исследования на животных выявили побочный эффект, но изучение у беременных женщин не установило риска для плода в I триместре беременности и нет доказательств риска в более поздние сроки

С. Исследования на животных выявили побочное влияние на плод, но нет исследований у человека; польза от применения препарата беременной женщиной может перевешивать возможный риск. Либо отсутствуют экспериментальные данные и клинические исследования у человека

Д. Имеются доказательства риска для плода у человека, но потенциальная польза от применения препарата беременной женщиной может перевешивать возможный риск

Х. Исследования на животных и у человека выявили аномалии плода или побочные реакции, представляющие риск для плода. Риск ис-

пользования у беременных явно превосходит возможную пользу.

Стимулирующие слабительные

Производные антрохинона (препараты ревеня, крушины) обладают тератогенным действием и абсолютно противопоказаны в период беременности (категория D). Применение сенны и бисакодила (категория C) короткими курсами не ассоциируется с неблагоприятным влиянием на плод, однако может вызывать спастические боли в животе, диарею и гипертонус миометрия.

Касторовое масло (категория X) обладает выраженным стимулирующим влиянием на кишечную моторику и сократительную деятельность миометрия, а у женщин, перенесших в прошлом кесарево сечение или хирургические операции на матке, может даже стать причиной разрыва матки. В связи с этим применение касторового масла беременным категорически противопоказано [19].

Популярностью у беременных для лечения запоров пользуются ректальные свечи с глицерином. В основе действия свечей с глицерином лежит раздражающий эффект на слизистую оболочку прямой кишки, и их длительное применение может приводить к развитию катарального проктита.

Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого

Пищевые волокна. Их использование достоверно увеличивает частоту дефекаций у беременных женщин, страдающих запорами [20]. Тем не менее от применения грубых пищевых волокон, таких как отруби, во время беременности следует воздержаться, потому что их употребление может способствовать возникновению вздутия и болей в животе. Предпочтение следует отдавать растворимым пищевым волокнам, содержащимся в фруктах и овощах.

Осмотические слабительные увеличивают объем каловых масс за счет задержки жидкости в просвете толстой кишки.

Длительного или частого применения *солевых слабительных* (соли магния, натрия) во время беременности следует избегать из-за их неблагоприятного влияния на электролитный обмен.

Лактулоза относится к препаратам низкого риска развития мальформаций (категория B). Лактулоза представляет собой неабсорбируемый кишечной стенкой дисахарид. Под действием микрофлоры лактулоза расщепляется с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Повышение в результате этих процессов в просвете кишечника осмотического давления,

увеличение объема и закисление содержимого кишечника стимулирует кишечную перистальтику. Побочными эффектами метаболизма лактулозы кишечной микробиотой в некоторых случаях является повышенное газообразование, метеоризм, боли в животе, диарея, для уменьшения которых может быть эффективной коррекция дозы препарата.

Препараты макрогола (полиэтиленгликоля) являются инертными веществами, практически не абсорбируются в кишечнике и могут безопасно применяться в период беременности (категория С).

В основе слабительного эффекта *псиллиума* (препарат из оболочки семян подорожника овального) имеется несколько механизмов: увеличение объема и размягчение каловых масс, смазывающее и пребиотическое действие (категория В). Растворимые пищевые волокна в составе псиллиума адсорбируют воду, приобретают гелеобразную вязкую структуру, ферментируются кишечной микрофлорой и оказывают мягкий слабительный эффект. При применении псиллиума не требуется приема дополнительного свыше физиологического объема воды, что, безусловно, является преимуществом у беременных, особенно на поздних сроках беременности.

Интересна способность пищевых волокон, входящих в состав псиллиума, к связыванию желчных кислот в толстой кишке и их выведению вместе с калом. Уменьшение обратного всасывания желчных кислот стимулирует их биосинтез в печени из холестерина и в результате оказывает гиполипидемический эффект. Беременности свойственна умеренная дислипидемия, особенно на поздних сроках гестации на фоне высокой концентрации уровня эстрогенов. Таким образом, умеренное снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности на фоне приема препаратов для лечения запора может расцениваться как дополнительный позитивный метаболический эффект препарата.

Единственным лекарственным препаратом псиллиума в России является «Мукофальк». Согласно инструкции он безопасен и может использоваться во время беременности. Из известных препаратов псиллиума только применение «Мукофалька» оценивалось в клинических исследованиях по терапии запоров у беременных. В исследовании G.Warnecke [21] оценивалась эффективность и переносимость «Мукофалька»

у беременных пациенток с нарушением функции кишечника. Препарат назначался в дозе 3–4 пакетика курсом 4–6 нед. Клинический эффект был достигнут в 79 % случаев, при этом 85 % больных отметили переносимость препарата как отличную или хорошую.

Наш собственный опыт применения псиллиума («Мукофальк») у 30 беременных, страдающих запором, показал хорошую переносимость и эффективность препарата. В 22 случаях нарушение функции кишечника впервые возникло во время беременности, в 8 — было и до беременности, а с ее наступлением приобрело более упорный характер. «Мукофальк» назначался по 2–4 пакетика в день в зависимости от выраженности запоров. Курс лечения составил 4 нед. Из 30 пациенток у 28 отмечена нормализация частоты и консистенции стула к концу первой недели приема. В двух случаях наблюдалось появление метеоризма, однако это проявление было транзиторным и носило умеренный характер. В одном случае возникла аллергическая реакция, в связи с чем дальнейший прием препарата был прекращен. После окончания лечения стойкий лечебный эффект сохранялся у 19 пациенток. Женщинам, имевшим рецидив запоров, была рекомендована «поддерживающая» схема лечения по 2 пакетика «Мукофалька» через день или в режиме «по требованию».

Размягчающие фекалии слабительные (вазелиновое масло, минеральные масла) противопоказаны во время беременности из-за нарушения абсорбции в кишечнике жирорастворимых витаминов и высокого риска развития коагулопатии и геморрагических осложнений у матери и плода (категория С).

Таким образом, высокая распространенность запоров беременных, повышенное внимание специалистов к этой проблеме, продолжающийся поиск идеальных слабительных средств, удовлетворяющих критериям эффективности и безопасности в этот период, говорят об отсутствии окончательного решения этого вопроса. Безопасными для длительного применения в период беременности являются препараты макрогола, лактулозы и из семян подорожника овального (псиллиум). Препаратом 1-го выбора у беременных с учетом хорошей переносимости и дополнительных клинических эффектов является псиллиум, в частности «Мукофальк».

Список літератури

- Bradley C.S. et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors // *Obstet. Gynecol.*— 2007.— 110.— P. 1351—1357.
- Cullen G., O'Donoghue D. Constipation and pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2007.— 21.— P. 807—818.
- Ponce J. et al. Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— 20.— P. 56—61.
- Meier P.R., Nickerson H.J., Olson K.A. et al. Prevention of iron deficiency anemia in adolescent and adult pregnancies // *Clin. Med. Res.*— 2003.— 1.— P. 29—36.
- Zygmunt M., Heilmann L., Berg C. et al. Local and systemic tolerability of magnesium sulphate for tocolysis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2003.— 107.— P. 168—175.
- Gill R.C., Bowes K.L., Kingma Y.J. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle // *Gastroenterology.*— 1985.— 88.— P. 1941—1947.
- Christofides N., Ghatei M., Bloom S. et al. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*— 1982.— 285 (6353).— P. 1453—1454.
- Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. Relation between motilin concentration and progesterone level in normal pregnancy and early postpartum // 1993.— 28 (9).— P. 524—526, 568.
- Kiaii B., Xu Q.W., Shaffer E.A. The basis for progesterone impairment of gallbladder contractility in male guinea pigs in vitro // *J. Surg. Res.*— 1998.— 79 (2).— P. 97—102.
- Kern F., Everson G.T., DeMark B. et al. Biliary lipids, bile acids, and gall bladder function in the human female. Effects of pregnancy and the ovulatory cycle // *J. Clin. Invest.*— 1981.— 68.— P. 1229—1242.
- Bani D., Vaccari M.C., Quattrone S. et al. Relaxin depresses small bowel motility through a nitric oxide-mediated mechanism. Studies in mice // *Biol. Reprod.*— 2002.— 66 (3).— P. 778—784.
- Shah S., Hobbs A., Singh R. et al. Gastrointestinal motility during pregnancy: role of nitrergic component of NANC nerves // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*— 2000.— 279 (4).— P. R1478—1485.
- Xiao Z.L., Pricolo V., Biancani P., Behar J. Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation // *Gastroenterology.*— 2005.— 128 (3).— P. 667—675.
- Curtis S.L., Marsden-Williams J., Sullivan C. et al. Current trends in the management of heart disease in pregnancy // *Int. J. Cardiol.*— 2009.— 133 (1).— P. 62—69.
- Parry E., Shields R., Turnbull A.C. The effect of pregnancy on the colonic absorption of sodium, potassium and water // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*— 1970.— 77 (7).— P. 616—619.
- Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия коротко-цепочечных жирных кислот в норме и при патологии. Монография.— СПб: Форте Принт, 2012.
- Choi Jookhuu N., Sato Y., Nishino T. et al. Estrogen-dependent regulation of sodium/hydrogen exchanger-3 (NHE3) expression via estrogen receptor b in proximal colon of pregnant mice // *Histochem. Cell. Biol.*— 2012.— 137 (5).— P. 575—587, doi: 10.1007/s00418—012—0935—2. Epub 2012.
- Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология / Пер. с англ.— М., 1988.— Т. 2.
- Mahadevan U., Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy // *Gastroenterology.*— 2006.— 131 (1).— P. 283—311.
- Jewell D.J., Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2001.— 2.— CD001142.
- Warnecke G. Darmregulation in der Gynakologie durch biologische Verbesserung der Motilitat // *Med. Welt.*— 1985.— 36.— P. 1011—1013.

Ю.Б. Успенська

Сучасний погляд на проблему закрепку в період вагітності

У статті висвітлено сучасні уявлення про етіологію, патогенез закрепку вагітних. Викладено принципи діагностики і лікування закрепку в період вагітності. Обговорено прийнятність і ефективність сучасних послаблювальних засобів у жінок в період вагітності. Представлено власний досвід застосування препарату з насіння подорожника в акушерській практиці.

Yu.B. Uspenskaya

The modern view on the problem of constipation during pregnancy

The article highlights the modern views of the etiology, pathogenesis of constipation during pregnancy. Set out the principles of diagnosis and treatment of constipation during pregnancy. We discuss the suitability and effectiveness of modern laxatives in women during pregnancy. Presented own experience use of the drug of the psyllium in obstetric practice. □