– в качестве противорецидивной терапии (прием после утреннего приема пищи и перед сном).

Важно учитывать лекарственное взаимодействие антацидов.

Антациды ослабляют всасывание многих препаратов в ЖКТ и таким образом снижают их биодоступность при приеме внутрь. Наиболее отчетливо это проявляется при приеме бензодиазепинов, НПВП, антибиотиков (ципрофлоксацин, тетрациклин, метронидазол, нитрофурантоин), противотуберкулезных средств (изониазид), H_2-гистаминоблокаторов, теофиллина, дигоксина, хинидина, варфарина, фенитоина, сульфата железа.

Для того чтобы избежать нежелательного лекарственного взаимодействия, антациды следует назначать за 2 ч до или через 2 ч после приема других препаратов.

Таким образом, рациональная фармакотерапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ основана на применении антацидов с учетом их основных фармакокинетических, фармакодинамических свойств, клинической эффективности и безопасности, индивидуализации терапии, что улучшает прогноз заболевания, качество жизни пациента, способствует повышению приверженности больного проводимой терапии и обеспечивает положительный фармакоэкономический профиль.

Литература

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2007.

2. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика. Фарматека. 2003; 7 (70): 20–5.

3. Клиническая фармакология. Под ред. Х.П.Кьюмерле, К.М.Брендел. М.: Медицина, 1987.

4. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 356 (18): 1735–6.

5. Елохина Т.Б., Тютюнник В.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. Рус. мед. журн. 2008; 16 (19): 1243–7.

6. Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. Aliment Pharmacol Ther 2003; 15 (17): 1309–17.

7. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2001; 96: 656–65.

8. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения. М.: МЕДпресс-информ, 2007.

9. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastro-oesophageal reflux disease and motility disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17: 163–79.

10. Stanghellini V. Management of gastroesophageal reflux disease. Drugs Today (Barc) 2003; 39 (suppl. A): 15–20.

11. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 235–61.

Индекс лекарственных препаратов:

Кальция карбонат + магния гидроксикарбонат: Ренни® (Байер ХелсКэр АГ)

Клиническое значение запоров в развитии осложнений беременности и послеродового периода

Н.М.Подзолкова, С.В.Назарова

Кафедра акушерства и гинекологии РМАПО (зав. каф. – проф. Н.М.Подзолкова), Москва

Запор у беременных является одним из самых частых экстрагенитальных заболеваний желудочно-кишечного тракта в период гестации [1]. Неизбежное нарушение биоценоза, которое встречается при этой патологии в 95% случаев, может индуцировать активацию условно-патогенной микрофлоры и ее транслокацию в системный кровоток или другие биотопы организма [2]. С учетом того, что иммунный статус у беременной претерпевает серьезные изменения по типу иммуносупрессии, любая дополнительная нагрузка защитных сил сенсибилизированного организма женщины может привести к срыву адекватного иммунного ответа. Это в свою очередь может стать причиной таких серьезных осложнений, как угроза прерывания беременности, внутриутробное инфицирование и задержка роста плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, а также увеличение гнойно-септических заболеваний в послеродовом периоде [3].

Общеизвестно, что проблема любого инфекционного процесса упирается в сочетание факторов микробной агрессии и состояния противоинфекционной иммунной защиты организма. Немаловажным является роль кишечника, а также микрофлоры в строении и функционировании иммунной системы всего организма. Беременность и роды содержат ряд предикторов для стечения неблагоприятных обстоятельств в рамках этого классического биологического взаимоотношения [4].

Целью проведенного клинического исследования являлось изучение клинической эффективности препарата Дюфалак у беременных с запорами и оценка влияния препарата на состояние биоценоза толстой кишки и генитального тракта.

Материалы и методы исследования

Обследованы 70 беременных во II и III триместрах гестации и послеродовом периоде (3–4-е сутки), у которых на основании Римских критериев II диагностировано нарушение толстокишечного транзита (табл. 1).

Тип запора определяли в зависимости от сроков возникновения и причинной связи с беременностью:

1-я группа – гестационные (запоры, впервые возникшие во время беременности) – 35 беременных;

2-я группа – функциональные (запоры, которые возникли до наступления беременности и тяжесть их усугубилась в период гестации) – 35 беременных.

Группу контроля составили 15 здоровых беременных.

Исследование иммунного статуса беременных осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью набора моноклональных антител. Показатели

гуморального иммунитета исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini.

Всем беременным проводился комплекс лечебных мероприятий, включавший:

- обучение и психологическое воздействие на беременную с запором (необходимость выработки рефлекса дефекации в определенное время суток);
- коррекцию диеты в виде увеличения количества пищевых продуктов, стимулирующих функцию толстой кишки (пищевые волокна свеклы) или увеличивающих массу кала (пшеничные отруби);
- диетические добавки питательных компонентов (витамины, микроэлементы);
- коррекцию образа жизни (увеличение физической активности при отсутствии противопоказаний);
- устранение неприятных ощущений и болей в заднем проходе при акте дефекации (болеутоляющие и спазмолитические свечи);
- удаление скопившихся газов (спазмолитики, адсорбенты, пеногасители).

У 40 (57,1%) беременных комплексное лечение было дополнено слабительным препаратом Дюфалак в дозе 30 мл/сут курсом 15 дней.

Дюфалак – это дисахарид, активным веществом которого является лактулоза. Дюфалак не расщепляется ферментами, доходит до толстой кишки в неизмененном виде и там является селективным субстратом для роста бифидо– и лактобактерий, т.е. обладает свойствами пребиотика. Попадая в толстый кишечник, лактулоза метаболизируется микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к снижению PH, повышению осмотического давления в кишке, задержке жидкости, разжижению и увеличению объема химуса, что усиливает перистальтику кишечника и ускоряет выведение кишечного содержимого. Дюфалак так же способствует снижению продукции и ускорению элиминации аммиака, что улучшает дезинтоксикационную функцию печени.

В клинических исследованиях доказано, что Дюфалак не проникает через фетоплацентарный барьер, не обладает тератогенным и токсическим действием, не оказывает отрицательного воздействия на тонус миометрия и восстанавливает работу кишечника на любом сроке беременности [5].

Результаты

Лечение Дюфалаком способствовало нормализации акта дефекации, достижению стабильного и полноценного устранения запоров у 95% беременных. У 3% женщин с функциональными запорами отмечались метеоризм, тошнота, отрыжка, но они спонтанно исчезали через несколько дней.

Слабительный эффект проявлялся через несколько часов или на 2–3-й день лечения, что, по-видимому, связано с восстановлением кишечной микрофлоры.

При нормально подобранной дозе (от 15 до 45 мл/сут) дефекация отмечалась от 3 до 7 раз в неделю с наличием мягкого оформленного стула.

Непереносимости Дюфалака в процессе лечения не зафиксировано.

Микробиологическое исследование кала до лечения позволило выявить существенные изменения в биоценозе толстой кишки (табл. 2).

Для большинства беременных с запорами характерно уменьшение общего количества маловирулентных штаммов кишечной палочки и увеличение количества кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными или патогенными свойствами (до 60%). Увеличение удельного веса лактозонегативных энтеробактерий отмечалось у 25% беременных с гестационными и у 20% с функциональными запорами.

Частота идентификации гемолизирующей кишечной палочки в основной группе была в 2 раза выше, чем в

Таблица 1. Распределение беременных по Римским критериям запоров

Показатель		Гестационные запоры (n=35)		Функциональные запоры (n=35)	
		абс.	%	абс.	%
Изменение частоты стула	3 раза в неделю	9	25,7	2	5,7*
	2 раза в неделю	4	68,6	25	71,4*
	1 раз в неделю	2	5,7	8	22,9*
Консистенция кала	Овечий	6	17,1	14	40*
	Оформленный	29	82,9	21	60*
Изменение акта дефекации	Императивные позывы	5	14,3	7	20*
	Тенезмы	7	20	10	28,6*
	Чувство неполного опорожнения кишечника	28	80	34	97,1*
	Дополнительные усилия при дефекации	32	91,4	33	94,3
Метеоризм		24	68,6	30	85,7
Слизь в кале		4	11,4	8	22,9
Боли и дискомфорт в животе		31	88,6	33	94,3

*p<0,05 по сравнению с другим типом запора.

Таблица 2. Изменение биоценоза кишечника до и после лечения толстокишечного стаза

Показатель	Норма	Группа				
		гестационные запоры (n=20)		функциональные запоры (n=20)		контрольная (n=15)
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Патогенные энтеробактерии	0	0	0	0	0	0
Общее количество кишечной палочки	>10	20°°° (100%)	8*** (40%)	19°°° (95%)	4*** (20%)	7 (46,7%)
Кишечные палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами	10%	12°° (60%)	2*** (10%)	9 (45%)	3* (15%)	3 (20%)
Лактозонегативные энтеробактерии	5%	5 (25%)	1 (5%)	4 (20%)	0*	1 (6,7%)
Гемолитическая кишечная палочка	0	13° (65%)	2*** (10%)	12° (60%)	0***	4 (26,7%)
Кокковые формы в общей сумме микроорганизмов	25%	4 (20%)	0*	6 (30%)	0**	1 (6,7%)
Гемолитические стафилококки по отношению ко всем формам	0	1 (5%)	0	0	0	0
Энтерококки	10	4 (20%)	0*	5 (25%)	0	2 (13,33%)
Протей	10	3 (15%)	0	2 (10%)	0	0
Клебсиелла	10	1 (5%)	0	0	0	0
Цитробактерии	10	0	0	0	0	0
Энтеробактерии	10	0	0	1 (5%)	0	0
Гафния	10	3 (15%)	0	0	0	0
Серрацидия	10	1	0	0	0	0
Псевдомонады	0	0	0	0	0	0
Другие неферментные грамнегативные микроорганизмы	10	5° (25%)	0*	4° (20%)	0*	0
Дрожжеподобные грибы	10	4° (20%)	0*	3 (15%)	0	0
Бифидобактерии	10	16°°° (80%)	0***	14°°° (70%)	2*** (10%)	3 (20%)
Лактобактерии	10	15°°° (75%)	0***	13°° (65%)	2*** (10%)	3 (20%)

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: °p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001 – различия между основными группами и контрольной; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – различия в основных группах до и после лечения.

контрольной (65 и 26,7% соответственно). Энтерококки обнаружены у 20% беременных с запорами.

Кроме того, отмечено снижение концентрации или полное отсутствие индигенной микрофлоры. Дефицит бифидо- и лактобактерий установлен у 80% беременных с гестационными и у 70% с функциональными запорами, что значительно выше аналогичных показателей в контрольной группе (20%).

После лечения Дюфалаком достигалась нормализация биоценоза толстой кишки. Значительно уменьшилось количество гемолизирующей кишечной палочки с 66 до 10%, нормализовалось общее количество кишечной палочки у 60% беременных. Полностью были устранены отклонения со стороны грамотрицательных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов.

Дефицит бифидо– и лактобактерий был устранен у всех беременных с гестационными запорами, а в группе функциональных запоров нормализация дефицита бифидо- и лактобактерий была достигнута в 60 и 55% наблюдений соответственно.

Анализ исследований биотопа цервикального канала у беременных с толстокишечным стазом показал, что дисбиотический характер выявленных изменений заключался в резком угнетении индигенной микрофлоры лакто- и бифидобактерий, которые обеспечивают колонизационную резистентность этого биотопа (табл. 3). На этом фоне установлено конкурентное замещение лакто- и бифидобактерий представителями факультативных условно-патогенных микроорганизмов. Так, при оценке микрофлоры цервикального канала отмечался дефицит лакто- и бифидобактерий как при гестационных запорах (у 70 и 65% соответственно), так и при функциональных (у 60 и 50% соответственно), в то время как в контрольной группе низкие концентрации бифидо- и лактобактерий обнаруживались достоверно реже (в 6,7 и 20% случаев).

Таблица 3. Изменение биоценоза цервикального канала до и после лечения толстокишечного стаза

Показатель	Группа				
	гестационные запоры (n=20)		функциональные запоры (n=20)		контрольная группа (n=15)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лактобактерии	14°°° (70%)	4*** (20%)	12°° (60%)	3** (15%)	3 (20%)
Бифидобактерии	13°°° (65%)	1*** (5%)	10°° (50%)	2** (10%)	1 (6,7%)
Кишечная палочка	6 (30%)	1* (5%)	10° (50%)	3** (15%)	2 (13,33%)
Цитробактерии	–	–	–	–	–
Энтеробактерии	2 (10%)	–	4° (20%)	1 (5%)	–
Клебсиелла	–	–	–	–	1 (6,7%)
Гафния	1 (5%)	–	–	–	–
Другие энтеробактерии	–	–	–	–	–
Стафилококк золотистый	10° (50%)	4* (20%)	11°° (55%)	4* (20%)	2 (13,33%)
Стафилококк эпидермальный	8 (40%)	2* (10%)	7 (35%)	1* (5%)	3 (20%)
Стафилококк сапрофитный	4 (20%)	2 (10%)	6 (30%)	2 (10%)	4 (26,7%)
Стрептококки	2 (10%)	1 (5%)	3 (15%)	1 (5%)	–
Другие аэробы	–	–	–	–	–
Кандида	6 (30%)	3 (15%)	11° (55%)	6 (30%)	5 (33,3%)
Протей	2 (10%)	–	1 (5%)	–	–

Таблица 4. Состояние клеточного иммунитета в контрольной и основной группах до и после лечения

Показатель	Норма	Группа		
		функционые запоры (n=20)		контрольная (n=15)
		до лечения	после лечения	
Лейкоциты	5250±265	5664±412	6235±180,4**	6493,3±338,8*
Лимфоциты, %	32,2±1,1	30,2±1,8	25,4±1,2***°	23,4±1,0***°°°
Лимфоциты	1740±115	1682±145	1596,4±103,6	1523,7±104,3
$CD3^+$ (Т-лимфоциты), %	67,3±1,3	71,5±1,7*	72,0±1,5**°	76,6±1,7***°
$CD3^+$	1205±76	1218±122	1163±94,7	1181±96
$CD4^+$ (Т-хелперы), %	40,5±0,9	41,5±1,8	44,4±2,24	45,8±2,5*
$CD4^+$	755±57	706±72	726,3±68,17	709±68
$CD8^+$ (Т-супрессоры), %	28,2±1,0	29,1±1,35	30,9±1,97	25,8±1,1
$CD8^+$	505±32	476±40	451,6±32,8	390±31**
Индекс $CD4^+/CD8^+$	1,4±0,8	1,48±0,11	1,61±0,12	1,8±40,15**°°
$CD16^+$	16,4±1,35	9,1±1,1***	9,1±0,81	7,1±0,56***
$CD25^+$	5,5±0,6	11,1±0,9***	7,4±1,42	2,6±0,75***°°
$CD72^+$ (В-лимфоциты), %	11,8±1,4	5,5±0,5***	8,9±0,94°°	6,2±0,84***
$CD72^+$	192,4±15,6	92,4±11,9***	138,8±15,4*	89,3±11,5***
Спонтанная пролиферация лимфоцитов	855,42±45	1051±91	1432,5±113,5*	15012±150,2*°
Ответ на Т-митоген ФГА	47640±9810	35777±5004	52429,35±5601,14	47412±10055
Индекс стимуляции	50,6±8,0	38,4±5,2	37,45±3,0	31,4±6,0
Фагоцитарный индекс нейтрофилов	89±3,2	83,6±3,3	83,7±2,2	86,2±3,0
Фагоцитарный индекс моноцитов	81±4,6	65,3±3,3**	70,2±3,0	70±2,9*
Спонтанная хемилюминесценция, мВ/мин	18±2,4	9,6±0,85**	15,85±1,52	19,2±1,5°°°
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, мВ/мин	210±19	258±22	288,7±21,1*	309±19,7***
Индекс стимуляции зимозаном	47,4±4,0	53,6±2,5	62,35±2,9**	63,6±3,3**°
Внутриклеточный киллинг нейтрофилов, %	35,0±6,0	28,7±1,3	29,5±1,5	30,9±1,3

Примечание. ФГА – фитогемагглютинин.

Таблица 5. Состояние гуморального иммунитета в контрольной и основной группе до и после лечения

Тип Ig	Норма	Группа		
		функциональные запоры (n=20)		контрольная (n=15)
		до лечения	после лечения	
G	12,6±0,7	10,9±1,1	9,1±0,18***	8,8±0,9***
M	1,5±0,12	1,8±0,15	1,7±0,17	1,55±0,11
A	2,0±0,18	1,7±0,24	1,6±0,17	1,6±0,15

На фоне снижения индигенной микрофлоры увеличилась частота обнаружения штаммов таких микроорганизмов, как *E. coli* (в 30 и 50% случаев), *St. aureus* (в 50 и 55% случаев), *St. epidermididis* (в 40 и 35% случаев) у беременных с гестационными и функциональными запорами соответственно. Указанные показатели достоверно превышали аналогичные в контрольной группе.

Устранение запоров в результате лечения слабительным препаратом Дюфалак и нормализация биоценоза толстого кишечника положительно отразились на мик-

робном составе цервикального канала. Так, нормальные концентрации лакто- и бифидобактерий были выявлены у 80 и 95% беременных с гестационными и у 85 и 90% беременных с функциональными запорами.

Отмечено также достоверное снижение частоты обнаружения кишечной палочки, золотистого и эпидермального стафилоккоков. Эти показатели сопоставимы с аналогичными в контрольной группе.

Устранение запоров и коррекция дисбактериоза толстого кишечника после лечения Дюфалаком благоприятно отразились на состоянии биоценоза урогенитального тракта беременной. Этот факт убедительно свидетельствует о тесной взаимосвязи и взаимозависимости этих двух важных биотопов организма.

При изучении запоров у беременных немаловажную роль играет уточнение характера и клинического значения связей между биоценозом толстой кишки и иммунным статусом женщины, поскольку дисбиоз кишечника может приводить к развитию вторичного иммунодефицита. В связи с этим нами изучено состояние разных звеньев системного иммунитета (клеточный иммунитет, фагоцитоз, гуморальный иммунитет) до и после лечения толстокишечного стаза Дюфалаком (табл. 4, 5).

Анализ данных иммунного статуса беременных с запорами показал значительное снижение количества нормальных киллеров ($CD16^+$) – 80%, В-лимфоцитов ($CD72^+$) – 95%, фагоцитарного индекса моноцитов – 80%, спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов – 95%. Кроме того, значительно увеличились пропорции $CD3^+$ (Т-клеток) – 73,3% и активированных Т-клеток ($CD25^+$) – 93,3%, IgG – 66,7%. Из 7 показателей, которые были достоверно увеличены у беременных из группы контроля, свидетельствующих о нормальном ответе иммунитета на беременность, в основной группе увеличен был только один показатель – $CD3^+$, т.е. наличие запоров значительно нивелировало стимуляцию иммунокомпетентных клеток, характерных для беременности.

Из 8 параметров, которые были снижены в контрольной группе, у беременных на фоне толстокишечного стаза были достоверно снижены всего 4 параметра. По всем остальным показателям состояние иммунной системы достоверно не отличалось от аналогичных референтных значений.

Все это свидетельствует о подавлении реакции иммунной системы при сочетании беременности и вторичного фактора – запора, усугубляющего состояния частичного иммунодефицита.

После устранения толстокишечного стаза выявились значительные изменения ряда показателей. Так, увеличилось количество лейкоцитов, произошла спонтанная пролиферация лимфоцитов и хемилюминесценция нейтрофилов, нормализация $CD25^+$ (Т-клетки) и $CD72^+$ (В-лимфоциты), а также снижение уровня лимфоцитов. Эти показатели сопоставимы с аналогичными в контрольной группе.

Однако такие показатели, как фагоцитарный индекс моноцитов, $CD16^+$ НК-клеток, IgG были достоверно снижены по сравнению с группой контроля.

Восстановление толстокишечного транзита и связанная с этим нормализация биотопов кишечника и генитального тракта, а также улучшение большинства показателей иммунитета привели к снижению частоты воспалительных послеродовых заболеваний. Так, в группе беременных, получавших лечение Дюфалаком, послеродовой метроэндометрит развился в 4,8% случаев, послеродовые язвы промежности – в 1,2%, нагноения послеоперационных швов после операции кесарева сечения не было ни у одной родильницы.

Данные осложнения встречались значительно чаще в группе нелеченых женщин: метроэндометрит – в 17% случаев, нагноение послеоперационного шва после кесарева сечения – в 3%, послеродовые язвы промежности – в 3,5%.

Выводы

1. Наличие запоров у беременных приводит к развитию дисбактериоза толстого кишечника, способствует нарушению колонизационной резистентности генитального тракта беременной и снижает реакции иммунной системы.

2. Устранение толстокишечного стаза с помощью препарата Дюфалак нормализует биоценоз толстого кишечника и генитального тракта, улучшает иммунореактивность организма, значительно снижает послеродовые воспалительные заболевания.

3. Применение слабительного препарата Дюфалак во II и III триместрах беременности устраняет клинические симптомы толстокишечного стаза в 97% случаев.

4. Дюфалак не дает побочных эффектов и хорошо переносится беременными.

Литература

1. Зайдиева З.С., Лукьянова Е.В. Профилактика и терапия запора при беременности. Рос. мед. журн. 2010; 18 (4): 209–12.
2. Малов В.А. Дисбактериозы кишечника. Мед. помощь. 2000; 5: 13–5.
3. Подзолкова Н.М., Халиф И.Л., Назарова С.В. Биоценоз толстой кишки и цервикального канала беременных на фоне лечения хронического запора. Пробл. беременности; 8: 51–7.
4. Решетникова А.К., Сулима М.В. Клинико-иммунологическая характеристика больных с функциональными запорами. Организация медицинской помощи. Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов. Благовещенск, 1998; с. 121–22.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения. М., 2002.

Индекс лекарственных препаратов:
Лактулоза: Дюфалак® (Эбботт Продактс)

*