

С.С. Вялов¹, И.Г. Бакулин², А.Б. Хурасева³, А.А. Яковлев⁴¹ ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра общей врачебной практики, г. Москва² ГБУЗ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии», ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», Медицинский институт усовершенствования врачей, кафедра гастроэнтерологии³ ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии⁴ ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», факультет повышения квалификации специалистов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЗАПОРАХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Резюме

Сегодня известно, что почти каждая третья беременная женщина страдает от запоров, которые, несомненно, снижают качество жизни. Генез запоров при беременности более или менее изучен. Однако поиск новых фармакоагентов для коррекции запоров ограничен понятными рамками — препарат должен быть безопасен для здоровья беременной женщины и плода. Существующие или предлагаемые методы коррекции зачастую имеют слабую доказательную базу либо не могут широко использоваться из-за нежелательных явлений у женщин (боли, диарейный синдром). Все вышесказанное требует поиска новых эффективных методов профилактики и коррекции запоров. В связи с тем, что запоры нередко возникают по причине нарушения нормального состава микрофлоры кишечника, в ближайшей перспективе видится более широкое применение пробиотиков для коррекции запоров у беременных. В статье приводится теоретическое обоснование применения пробиотиков у беременных женщин с запорами и доказательная база эффективного и безопасного применения некоторых пробиотических штаммов во время беременности.

Ключевые слова: пробиотики, запоры, беременность.

Abstract

Today we know that almost one of three pregnant women suffer from constipation, which undoubtedly reduces quality of life. Genesis of constipation during pregnancy is more or less studied. However, searching for new agents to correct constipation is limited by clear framework — drugs must be safe for the health of the pregnant woman and fetus. Existing or proposed correction methods often have weak evidence base or can't be widely used due to adverse events in women (pain, diarrhea syndrome). All of this requires search for new effective methods of prevention and correction of constipation. Constipation often occur due to disruption of the intestinal microflora in the short term seems more widespread use of probiotics for the correction of constipation in pregnancy. The article provides a theoretical basis for the use of probiotics in pregnant women with constipation and evidence of effective and safe use of certain probiotic strains during pregnancy.

Key words: probiotics, constipation, pregnancy.

Изучению проблемы нарушений микрофлоры и моторики кишечника во время беременности длительное время не уделялось должного внимания. Отчасти это объясняется тем, что во многих случаях течение беременности требует коррекции более серьёзных с точки зрения клиницистов состояний, нежели дисбактериоз. Лишь в последнее десятилетие беременные женщины были отнесены к контингенту пациентов, у которых нарушение микробиоценоза кишечника имеет особое значение (наряду с новорождёнными, детьми раннего возраста и пациентами с нарушениями иммунитета) [1].

Данные о распространённости запоров у беременных женщин разнятся: в иностранной литературе она колеблется в пределах 11–38%, отечественные авторы указывают цифры до 66,8% [2]. У беременных женщин запоры регистрируются в основном во время третьего триместра,

хотя симптомы могут обнаруживаться уже с 12-й недели [3, 6, 9, 22]. Диагностические характеристики функционального запора в соответствии с Римскими критериями III общеизвестны и приведены в *таблице*, стоит лишь добавить, что при физикальном исследовании нередко можно пропальпировать фекальные массы в брюшной полости или области прямой кишки [16, 29]. Однако при наблюдении беременных женщин этот объективный симптом не рекомендуется определять.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ

Такая актуальная проблема, как широкая распространённость запоров среди беременных женщин, приве-

*Контакты. E-mail: editor@medarhive.ru. Телефон: (495) 665-62-50

Таблица. Римские критерии III диагностики функционального запора [24]

I.	Присутствуют хотя бы 2 или более из следующих критериев: - натуживание при > 1/4 дефекаций; - комковатый или твёрдый стул при > 1/4 дефекаций; - ощущение неполного опорожнения кишечника при > 1/4 дефекаций; - чувство аноректальной обструкции при > 1/4 дефекаций; - мануальная помощь при осуществлении дефекации при > 1/4 дефекаций; - стул менее 2 раз в неделю.
II.	Жидкий стул редко появляется без применения слабительных средств.
III.	Недостаточно симптомов для диагностики синдрома раздражённого кишечника.

ла к необходимости изучения механизмов нарушения моторики кишечника у данной группы пациентов. Несомненно, патофизиология функциональных запоров многофакторна и не изучена полностью. В качестве возможных причин можно назвать повышение уровня прогестерона и эстрогенов [6, 26, 33]. Так, в исследованиях на животных было показано, что женские половые гормоны, в частности, прогестерон, угнетают сокращения гладкой мускулатуры кишечника, снижая тем самым перистальтику [6, 8]. Определенное значение может иметь недостаточное потребление жидкости и клетчатки. Было даже высказано предположение, что беременные женщины потребляют меньше клетчатки, чем рекомендовано для среднестатистического представителя популяции, однако впоследствии эта гипотеза не подтвердилась [4, 12]. Были попытки сформировать доказательную базу в пользу того, что увеличение потребления клетчатки во время беременности может улучшить состояние за счёт увеличения частоты дефекации. Но и эти испытания

не увенчались успехом: клетчатка не показала достоверной эффективности в сравнении с плацебо [18]. Кроме эндокринных и алиментарных причин в качестве predisposing факторов запоров у беременных называют вынужденное ограничение подвижности, нередко сопряжённое с угрозой прерывания беременности, приём препаратов железа в целях профилактики и лечения анемии, сдавливание кишечника увеличивающейся маткой, а также применение некоторых препаратов для коррекции экстрагенитальной патологии у беременных (антигипертензивные и пр.).

Сегодня в литературе упоминаются лишь несколько эффективных способов профилактики и коррекции запоров у беременных. Авторы недавно опубликованного обзора оценки эффективности различных слабительных средств утверждают, что стимулирующие слабительные могут быть более эффективными в лечении запоров во время беременности, чем средства, увеличивающие объём

Инновационный подход к здоровью кишечника



Предупреждает
кишечные расстройства
при приёме антибиотиков



Способствует укреплению
иммунитета

Дополнительную информацию вы можете получить на сайте: www.rioflora.ru

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усанёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит. Свидетельства о гос. регистрации: РиоФлора Баланс Нео № RU.77.99.11.003. Е.010820.06.12 от 29.06.2012 г., РиоФлора Иммуно Нео № RU.77.99.11.003. Е.010819.06.12 от 29.06.2012 г.
Противопоказания: острый панкреатит, индивидуальная непереносимость компонентов препарата (в т.ч. сои и лактозы). Реклама 18+

Не является лекарством. Биологически активная добавка



каловых масс, т.к. они стимулируют дефекацию и размягчают стул [32]. Однако нежелательные эффекты, такие как боль в животе и диарея, существенно ограничивают их использование. Нужно также подчеркнуть, что упомянутые в обзоре исследования имеют низкую степень доказательности [32]. Раздражающие слабительные, как справедливо замечают некоторые авторы, могут вызвать рефлекторные схватки [15]. Таким образом, сегодня есть потребность в средствах, безопасных и для будущей матери, и для плода. Они должны вписываться в общепринятую концепцию лечения запоров во время беременности, согласно которой первым шагом в лечении всегда являются нефармакологические меры [14]. Так, в отечественной практике лечение запоров начинают с рекомендации частого (5–6 и более раз в день) дробного питания, включения в рацион богатых клетчаткой продуктов (хлеб грубого помола, сливы, яблоки, бобовые, морковь, свёкла, тыква, кабачки, орехи и т.п.), кисломолочных продуктов (кефир, йогурт). Следует ограничить употребление риса, белого хлеба, кондитерских изделий. Если нет отёков, не нужно ограничивать приём жидкости, но рекомендуется исключить чёрный чай и кофе. При отсутствии противопоказаний целесообразно увеличить физическую активность, например, рекомендовать плавание в бассейне, йогу, гимнастику для беременных (желательно под контролем специалиста). К сожалению, зачастую немедикаментозные меры могут рассматриваться только в качестве вспомогательных, как дополнение к применению высокбезопасных и эффективных средств. Всё больше специалистов России и зарубежья сходятся во мнении, что такими средствами являются пробиотики — именно эта группа средств может считаться оптимальным решением проблемы запоров у беременных женщин. Кроме того, с позиций доказательной медицины есть целый ряд веских доводов в пользу достаточной безопасности пробиотиков для матери и плода:

- в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях не было обнаружено увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с приёмом пробиотиков у беременных женщин [7, 13, 20, 24, 25, 28, 30];
- современные данные свидетельствуют о том, что пробиотики крайне редко оказывают системное действие [13].

Опыт применения пробиотиков для коррекции запоров у беременных

За последние 10 лет интерес к пробиотикам как со стороны пациентов, так и в профессиональной врачебной среде существенно возрос. Отражением высокого спроса на эту группу препаратов является увеличивающийся оборот на мировом рынке пробиотиков (в 2013 г. он составил \$19,6 млрд, показав прирост \$3,7 млрд по сравнению с 2008 г.). Возрастает число исследований эффективности пробиотиков при запорах у взрослых, что по-

зволяет публиковать систематические обзоры. В 2010 г. вышла одна из крупнейших работ такого рода — обзор, обобщивший анализ результатов 5 исследований эффективности пробиотиков при функциональных запорах у детей и взрослых. Вывод был однозначным: применение пробиотиков при функциональных запорах увеличивает частоту стула и оптимизирует его консистенцию [10].

Наиболее изученными на сегодняшний день являются различные штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Bekkali и соавт. [5] описали эффективность комбинации *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Bifidobacterium longum* W108, *Lactobacillus casei* W79, *Lactobacillus plantarum* W62 и *Lactobacillus rhamnosus* W71 при запорах у детей. Другое рандомизированное контролируемое исследование с использованием *Lactobacillus Rhamnosus* и *Propionibacterium freudenreichii*, проведённое среди пациентов старшего возраста, страдающих запорами, показало положительные результаты по показателю увеличения частоты дефекации у больных [27]. Прочие рандомизированные контролируемые испытания также показывают, что упомянутая комбинация оказывает значительное влияние на частоту дефекации и консистенцию стула у взрослых [11, 19, 34]. Ввиду положительных результатов коррекции запоров у детей, пациентов старшего возраста пробиотиками, регистрации нежелательных эффектов многих других методов лечения запоров во время беременности, появились основания полагать, что комбинация пробиотиков может оказывать положительный эффект при запорах у беременных женщин.

Сегодня не только существует теоретическое обоснование применения пробиотиков у беременных женщин с запорами, но есть и доказательная база эффективного и безопасного применения некоторых штаммов при беременности. Особый интерес представляет пилотное исследование [17] применения пробиотиков в течение 4 недель у 20 беременных женщин на основе комбинации пробиотических штаммов *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Bifidobacterium longum* W108, *Lactobacillus casei* W79, *Lactobacillus plantarum* W62 и *Lactobacillus rhamnosus* W71 в дозе не менее 5×10^8 . Было показано, что указанная комбинация и указанный режим применения пробиотиков эффективны в коррекции запоров во время беременности и абсолютно безопасны. Подчёркнём, что данная работа является пилотной и, по-видимому, потребуются проведение рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования для получения достаточной доказательной базы по применению указанной комбинации пробиотиков. Возможно, потребуются изучение различных режимов и разных доз данной комбинации пробиотиков. Как изменятся рекомендации по профилактике и лечению запоров при беременности после проведения такого рода исследований, пока сказать трудно.

С нашей точки зрения, значительное увеличение частоты дефекаций у беременных женщин на фоне приёма комбинированного пробиотика, а также существенное уменьшение ощущения неполного опорожнения ки-

шечника, ощущения аноректальной обструкции, напряжения во время дефекации, болей в животе и эпизодов рефлюкса необходимо расценивать как существенные доводы в пользу дальнейшего изучения комбинированных пробиотиков и более широкого внедрения их во врачебную практику. В ходе исследования не было сообщений о нежелательных явлениях, что также немало важно. Кроме того, эти данные соответствуют результатам упомянутого выше исследования Bekkali и соавт., в котором изучалась аналогичная комбинация пробиотиков (исследование показало значительную активацию кишечной перистальтики, уменьшение числа эпизодов самопроизвольной дефекации и появления болей в животе [5]). Пока есть уверенность, что применение такой комбинации может быть эффективным и безопасным методом выбора для улучшения качества жизни у беременных женщин, это позволяет с оптимизмом надеяться на решение проблемы запоров при беременности.

Что назначать?

После прочтения нашего обзорно-аналитического материала у практикующего специалиста возникает закономерный вопрос: какие пробиотические средства назначать беременным женщинам для коррекции запоров? Опираясь на опыт голландских коллег [17], хотелось бы обратить внимание на средства, представленные на российском рынке, в частности, РиоФлора Иммуно Нео и РиоФлора Баланс Нео (Takeda). Эти средства содержат 9 и 8 пробиотических штаммов соответственно (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus lactis* и *Streptococcus thermophilus*) в дозе не менее 5×10^8 КОЕ/г в каждой капсуле. Оба пробиотических комплекса РиоФлора реализуют своё действие путём нормализации состава кишечной микробиоты. Эффекты РиоФлора Иммуно Нео направлены в основном на активацию GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue, лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником) – одного из важных компонентов иммунной системы. РиоФлора Баланс Нео благодаря коррекции микробного пейзажа также может проявлять GALT-стимулирующее действие, однако в качестве основного эффекта заявлено предупреждение и коррекция кишечных расстройств, в том числе запоров. Отметим также, что в состав комплексных пробиотиков РиоФлора входят только штаммы, присутствующие в норме в составе естественной микрофлоры кишечника человека, что свидетельствует об их безопасности.



Список литературы

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.З. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М., 2003.
2. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения и беременность. В кн.: Краткое руководство по гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: ООО Издат. дом «М-Вести». 2001; 397–405.
3. Anderson A.S. Constipation during pregnancy: Incidence and methods used in its treatment in a group of Cambridgeshire women. Health Visit 1984, 12:363.
4. Anderson A.S. Dietary factors in the aetiology and treatment of constipation during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1986, 93:245–249.
5. Bekkali N., Bongers M.E., Van den Berg M.M., Liem O., Benninga M.A. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. Nutr J 2007, 6:17.
6. Bonapace E.S. Jr, Fisher R.S. Constipation and diarrhea in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998, 27:197–211.
7. Boyle R.J., Mah L.J., Chen A., Kivivuori S., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Effects of lactobacillus GG treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses. Clin Exp Allergy 2008, 38(12):1882–1890.
8. Bruce L.A., Behsudi F.M. Progesterone effects on three regional gastrointestinal tissues. Life Sci 1979, 25:729.
9. van Brummen H.J., Bruinse H.W., van de Pol G., Heintz A.P., der Vaart V. Defecatory symptoms during and after the first pregnancy: prevalences and associated factors. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2006, 17:224–230.
10. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol 2010, 16:69–75.
11. Del Piano M., Carmagnola S., Anderloni A., Andorno S., Ballarè M., Balzarini M. et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Gastroenterol 2010, 44 (Suppl 1): S30–S34.
12. Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, Dettmar P. Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. Matern Child Nutr 2006, 2:127–134.
13. Elias J., Bozzo P., Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? Can Fam Physician 2011, 57:299–301.
14. Gill H.S., Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. Postgrad Med J 2004, 80:516–526.
15. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. -Med. Sci. Monit, 2000. vol.6, №3, p. 618–628.
16. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterol 2006, 130:1519–1526.
17. Inge de Milliano, Merit M. Tabbers, Joris A. van der Post, Marc A. Benninga. Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. Nutrition Journal 2012, 11:80.
18. Jewell D.J., Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy, The Cochrane library, issue 2, 2009. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001. primary sources Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register, The Cochrane Library, and Medline.
19. Koebeck C., Wagner I., Leitzmann P., Stern U., Zunft H.J. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. Can J Gastroenterol 2003, 17(11):655–659.
20. Kopp M.V., Goldstein M., Dietschek A., Sofke J., Heinzmann A., Urbanek R. Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. Clin Exp Allergy 2008, 38(4):602–610.
21. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2008, 122(1): 8–12.
22. Levy N., Lemberg E., Sharf M. Bowel habits in pregnancy. Digestion 1977, 4:216.
23. Liu L.W. Chronic constipation: current treatment options. Can J Gastroenterol. 2011 Oct;25 Suppl B:22B–28B.

24. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterol* 2006, 130:1480–1491.
25. Luoto R., Laitinen K., Nermes M., Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2010, 103(12):1792–1799.
26. Müller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:232–242.
27. Ouwehand A.C., Lagstrom H., Suomalainen T., Salminen S. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab* 2002, 46:159–162.
28. Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22: 495–512.
29. Rasquin A., Di L.C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterol* 2006, 130:1527–1537.
30. Szajewska H., Setty M., Mrukowicz J., Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 42:454–475.
31. Tytgat G.N., Heading R.C., Muller-Lissner S., Kamm M.A., Scholmerich J., Berstad A. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18:291–301.
32. Vazquez J.C. Constipation, haemorrhoids and heartburn in pregnancy. *Clin Evid (online)* 2008, 2008:1411.
33. West L., Warren J., Cutts T. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome, constipation, and diarrhoea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992, 21:793–802.
34. Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008, 14(40):6237–6243.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании Takeda.

ТЕМА ДНЯ

Плеяда именитых специалистов

РНМОТ сегодня является одним из самых крупных профессиональных объединений врачей в нашей стране. Его история связана с именами людей, сделавших великие открытия в области медицины, проводивших блестящие реформы системы оказания медицинской помощи нашим соотечественникам, внедрившим в практику достижения мирового уровня. Развитие и совершенствование продолжают усилиями ведущих российских специалистов — действующих членов РНМОТ.

У «Архива внутренней медицины» есть добрая традиция поздравлять коллег из РНМОТ с днём рождения. Начало 2013 г. ознаменовалось целым рядом радостных событий, руководство и редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» передают самые искренние, тёплые и добрые пожелания «новорождённым» января и февраля!

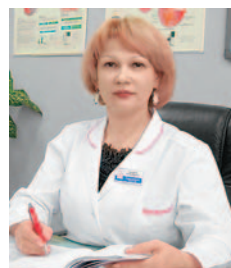
Бойцов Сергей Анатольевич, директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», главный специалист по профилактической медицине Минздрава России, д.м.н., профессор.

Мазуров Вадим Иванович, проректор по клинической работе «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», д.м.н., профессор, академик РАМН.

Боровков Николай Николаевич, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, главный терапевт Приволжского федерального округа, д.м.н., профессор.



Ойноткинова Ольга Шонкоровна, заведующая лабораторией липидологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского», д.м.н., профессор, академик РАЕН.



Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет».



Волкова Наталья Ивановна, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор.

Михайлов Алексей Александрович, заместитель начальника по клинко-экспертной работе ФГУ «2-й Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», д.м.н., профессор.

Желаем, прежде всего, здоровья, благополучия, дальнейших профессиональных и творческих достижений и всего самого наилучшего!