

ИЗЖОГА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У БЕРЕМЕННЫХ: АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬГИНАТОВ

Беременность — это нормальное физиологическое состояние для женщины, однако ее течение может сопровождаться развитием ряда неприятных симптомов, в частности, жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). К подобным жалобам относятся: тошнота, преимущественно по утрам, и рвота в I триместре беременности. У беременных женщин могут встречаться признаки желудочной и кишечной диспепсии, холестаза, обострение хронического холецистита, нарушение стула по типу констипации, а также нарушение микрофлоры пищеварительной трубки [1]. Большинство авторов выделяют «изжогу беременных» как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ей [2]. Актуальность проблемы изжоги беременных обусловлена ее высокой распространенностью, связью с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и со снижением качества жизни.

Согласно результатам многих научных работ, изжога при беременности беспокоит 30–50%, по некоторым данным, до 80% беременных женщин [1, 3]. В масштабной работе Naumann C. R. et al. при наблюдении 2731 беременной женщины выявлено, что 95% процентов из них испытывают изжогу и/или тошноту и рвоту [4]. Как правило, изжога редко беспокоит женщин в I триместре (9,5%), чаще возникает во II триместре (43,1%) и особенно часто наблюдается в III триместре (54,1%), не резко выражена и имеет преходящий характер [5]. По данным Буркова С. Г., при обследовании 55 беременных женщин установлено, что изжога беспокоила 65,4% из них, причем ее распространенность в I триместре составляла 7,2%, во II — 18,2% и в III — 40% [2].

Столь высокая распространенность изжоги у беременных приводит к тому, что многие врачи-гинекологи рассматривают ее как нормальное проявление беременности и не придают ей большого значения, в то время как появление изжоги может являться признаком ГЭРБ, требующим назначения лекарственных средств, обследования и наблюдения.

Важным является наблюдение, что беременные женщины с жалобами на изжогу вынуждены значительно чаще прибегать к помощи фармакотерапии, чем беременные женщины с жалобами на тошноту и рвоту (47% против 11% соответственно) [4].

Если говорить о послеродовом периоде, то следует заметить, что далеко не у всех женщин симптомы исчезают бесследно. Так, установлено, что 19,7% женщин, имеющих жалобы на изжогу во время беременности, сообщали также о послеродовой изжоге [4].

К факторам, предрасполагающим к развитию изжоги у беременных, по мнению ряда авторов, можно отнести: наличие изжоги перед беременностью, многоплодную беременность, высокий индекс массы тела перед беременностью и значительное увеличение веса при беременности [4]. Женщины, предпочитающие мясную пищу, во время беременности страдают изжогой чаще, по сравнению с вегетарианками [5].

Причины появления жалоб на изжогу у беременных женщин можно разделить на две категории: физические (механические) и гормональные.

Основным гормональным механизмом развития изжоги у беременных считается снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера в результате действия прогестерона [6]. Почти у всех женщин тонус нижнего пищеводного сфинктера падает к 36? й неделе беременности и восстанавливается после родов [6]. Под влиянием гестационных гормонов уменьшается тонус гладкой мускулатуры кишечника, а также происходит нарушение чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину и гистамину. Эти факторы приводят к снижению перистальтики кишечника, и впоследствии потенцируют развитие не только запоров и

нарушение кишечной микрофлоры, но и нарушение эвакуации кислого содержимого из желудка и возникновение кислого рефлюкса.

К физическим причинам относятся: увеличение размеров матки, в результате чего происходит нарушение взаиморасположения внутренних органов и повышение внутрибрюшного давления и давления в желудке. Кроме того, при нарушении расположения органов брюшной полости желудок смещается к диафрагме, нарушается функция нижнего пищеводного сфинктера и повышается риск развития грыжевого выпячивания желудка в пищеводное отверстие диафрагмы. Также снижается перистальтика толстого кишечника и задерживается удаление кислого содержимого из желудка [6].

Изжога беременных и ГЭРБ у беременных

Изжога может впервые начать беспокоить женщину во время беременности, нарастать по мере течения беременности и исчезнуть после родов, но в ряде случаев изжога расценивается как симптом ГЭРБ, беспокоящей пациентку ранее [1]. В развитии изжоги беременных и ГЭРБ лежит один основной механизм — ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Это диктует необходимость в ряде случаев говорить не об изжоге, а о ГЭРБ у беременных.

Согласно определению, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное попаданием желудочного и/или кишечного содержимого в пищевод вне зависимости от того, развивается ли при этом воспаление его слизистой или нет. Следовательно, при ведении беременных необходимо учитывать, что у пациенток с ГЭРБ, предшествующей наступлению беременности, высока вероятность ухудшения течения заболевания во время беременности. В то же время возникновение изжоги во время беременности может рассматриваться как фактор риска развития ГЭРБ после родов. Так, в исследовании турецких ученых было выявлено, что при возникновении изжоги хотя бы во время одной беременности риск последующего развития ГЭРБ составил 17,7%, а во время более двух беременностей — 36,1%. При этом риск развития ГЭРБ не зависел от возраста и наличия ожирения [7].

В диагностике ГЭРБ важным является тщательный сбор анамнеза. Типичные проявления ГЭРБ: жалобы на изжогу, усиливающуюся после еды, после приема продуктов, ослабляющих тонус нижнего пищеводного сфинктера (животные жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые), в положении лежа, при наклонах и наличие каких-либо эквивалентов изжоги, возникающих при тех же условиях, позволяют поставить диагноз ГЭРБ без проведения эндоскопического исследования. Клинически пациенток с ГЭРБ, помимо изжоги, могут беспокоить атипичные симптомы заболевания, или эквиваленты изжоги. Так, испанскими учеными при обследовании 263 беременных женщин было установлено, что несердечная загрудинная боль беспокоила 9,1%, дисфагия — 12,6%, ощущение кома в горле — 33,1%, кашель — 26,6%, отрыжка — 66,2% и икота — 19,0% женщин [8].

Следует заметить, что у беременных тяжелые осложнения ГЭРБ достаточно редки, вследствие этого проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) всем беременным с изжогой не является необходимым [3]. В группу пациенток, нуждающихся в проведении ФЭГДС, можно отнести женщин с выраженными жалобами (изжога, беспокоящая несколько раз в день, плохо поддающаяся купированию антацидами), с предшествующим тяжелым течением ГЭРБ (III–IV степень по Лос-Анжелесской классификации), с указанием в анамнезе на развитие осложнений ГЭРБ (язвы пищевода, кровотечение из пищевода, пищевод Барретта).

При необходимости эндоскопическое исследование может и должно проводиться у беременных (по показаниям) на любом сроке. Данный метод при правильном и бережном выполнении безопасен для матери и плода. Противопоказаниями к выполнению ФЭГДС могут стать: деформация шейно-грудного отдела позвоночника, резко выраженные искривления позвоночника (кифоз, сколиоз, лордоз), сужение пищевода, ригидность глотки, большой зуб, чрезмерная рвота беременных, нефропатия беременных, эклампсия или преэклампсия, предлежание плаценты [2]. При проведении эндоскопического исследования необходимо определить вариант ГЭРБ по клинико-эндоскопической классификации: эндоскопически негативная, или неэрозивная рефлюксная болезнь (включая катаральный эзофагит), или эндоскопически позитивная, или эрозивная рефлюксная болезнь: степень А-Д по Лос-Анжелесской классификации (включая осложнения), т. к. от варианта течения ГЭРБ зависит тактика лечения.

Внутрипищеводное суточное рН-мониторирование и манометрия пищевода у беременных используется редко. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка назначается только по жизненным показаниям в связи с высоким риском для плода.

Лечение женщин с изжогой беременных и ГЭРБ должно быть комплексным и сочетать диетические рекомендации, модификацию образа жизни и прием лекарственных препаратов.

Рекомендации по диете и изменению образа жизни заключаются в следующем:

- 1) дробное питание;
- 2) употребление продуктов, обладающих щелочной реакцией (молоко, сметана, творог, паровые омлеты, отварное мясо);
- 3) избегать обильного приема пищи и не есть на ночь; после приема пищи избегать наклонов вперед и не ложиться; ограничить потребление продуктов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера и оказывающих раздражающее действие на него (животные жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые, ржаной хлеб, газированные напитки);
- 4) не носить тесную одежду и тугий пояс;
- 5) отказ от курения, т. к. никотин ослабляет тонус нижнего пищеводного сфинктера;
- 6) не допускать развития упорных запоров, чтобы избежать дополнительного повышения внутрибрюшного давления;
- 7) по возможности ограничить прием лекарств, вызывающих рефлюкс (антихолинергические, седативные, транквилизаторы, ингибиторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, теофиллин, простагландины, нитраты);
- 8) спать с приподнятым головным концом кровати;
- 9) избегать длительных наклонов;
- 10) избегать выполнения гимнастических упражнений, связанных с напряжением мышц брюшного пресса.

Таблица 1

FDA-классификация лекарственных препаратов, используемых при ГЭРБ у беременных (В. с изменениями)

Группа препаратов	Безопасность	FDA-класс опасности для плода
Антациды, содержащие кальций, алюминий, магний (нейтральизирующие антациды)	Относительно безопасны вследствие минимальной абсорбции из ЖКТ	Нет
Магний гидроксид	Рекомендуется избегать длительного приема в высоких дозах при беременности	Нет
Таблетированный антацид (включая антацид)	Небезопасен при беременности из-за опасности развития гиперкальциемии и метаболического ацидоза при длительном приеме	Нет
Сукральфат	Доступен к использованию в связи с минимальной абсорбцией из ЖКТ	B
H ₂ -блокаторы	Доступны к использованию у людей. Ранитидин — единственный H ₂ -блокатор, эффективность которого при беременности установлена. Эндокрин не показан при беременности	B
Прокинетики	Цизаприд (противопоказан симботоксическое и фототоксическое действие). Метоклопрамид — доступен к использованию	Цизаприд — C Метоклопрамид — B
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	Омепразол (противопоказан симботоксическое и фототоксическое действие). Остальные ИПП (пантопразол, рабепразол, эзомепразол) — доступны к использованию при беременности	Омепразол — C Остальные ИПП — B
<p><small>Примечание: класс B — исследован на животных не показаны данные для плода; не проводились контролируемые исследования на людях или исследования на животных показали наличие риска для плода, но не свидетельствуют о контрастных исследованиях с участием беременных женщин во всех trimestрах; класс C — исследован на животных показали наличие потенциальных эффектов, связанных с негативным влиянием на плод, не проводились контролируемые исследования на людях. Следует избегать назначения в период беременности из-за потенциального риска [8]</small></p>		

Особенности фармакотерапии ГЭРБ у беременных заключаются в том, что большинство антисекреторных препаратов, показанных при данной патологии, проникают через гематоплацентарный барьер и могут быть потенциально опасны для плода. Важным критерием возможности применения лекарств при беременности являются рекомендации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (Food and Drug Administration, FDA) — одной из ведущих мировых организаций по изучению безопасности лекарственных средств (табл. 1).

Из представленной таблицы видно, что абсолютно безопасных препаратов для применения в период беременности среди вышеуказанных лекарственных средств нет. Следует отметить, что использование препаратов класса B, особенно прокинетики, необходимо осуществлять по строгим показаниям и под постоянным контролем, в том числе из-за опасности развития побочных эффектов. Так, использование H₂-блокаторов сопровождается развитием «синдрома отмены», а при использовании ИПП может развиваться синдром избыточного бактериального роста вследствие резкого

снижения бактерицидной способности желудочного сока; обратное увеличение секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрина по принципу обратной связи; нарушение усвоения кальция [10, 11]. Использование препаратов группы антацидов дает быстрый, но кратковременный эффект и также может сопровождаться развитием ряда негативных эффектов. Так, в 1977 г. W. Kaehny и соавт. обнаружили повышение уровня алюминия в плазме и моче после приема алюминийсодержащих антацидов у людей с нормальной функцией почек, тогда как ранее считалось, что он не всасывается при приеме внутрь [12]. По данным Berthon G., 2002, при взаимодействии алюминия гидроокиси, входящей в состав антацидов, с кислотой в желудке может всасываться от 17% до 30% образующегося алюминия хлорида [13].

Таким образом, сохраняет свою актуальность поиск новых лекарственных средств лечения ГЭРБ у беременных. Значительные перспективы в этой связи могут базироваться на внедрении в схемы лечения альгинатов — группы препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских бурых водорослей, в частности, из *Laminaria hyperborea*. Альгиновые кислоты (от лат. *alga* — морская трава, водоросль) — это полисахариды, молекулы которых построены из остатков бета-D-маннуроновой и альфа-L-гулууроновой кислот, находящихся в пиранозной форме и связанных в линейные цепи 1->4-гликозидными связями [14]. Блоки, построенные из полиманнуроновой кислоты, придают вязкость альгинатным растворам, блоки гулууроновой кислоты ответственны за силу геля и специфическое связывание двухвалентных ионов металлов.

Безопасность альгинатов была оценена Объединенным экспертным комитетом по пищевым добавкам (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (англ. Food and Agriculture Organization, FAO)/Всемирная Организация Здравоохранения (англ. World Health Organization, WHO)), который установил приемлемое ежедневное потребление как «не ограниченное» для альгиновой кислоты и ее солей, и подтверждена в многочисленных исследованиях [14]. Многочисленные токсикологические исследования, проведенные в

мире в 40–70 годах XX века, подтвердили безопасность использования альгинатов, в частности, альгината натрия.

Известными представителями альгинатов являются Гевискон и Гевискон форте, различающиеся по количественному содержанию отдельных компонентов. Основной антирефлюксный механизм их действия — это формирование механического барьера-плота (альгинат натрия), который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом не нарушается механизм выработки соляной кислоты в желудке, а следовательно, и процесс пищеварения. Входящий в состав Гевискон форте гидрокарбонат калия, являясь источником CO₂, придает плоту «плавучесть», тогда как карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Помимо антирефлюксного действия, альгинаты обладают рядом полезных эффектов, обеспечивающих их эффективность в лечении ГЭРБ: прокинетический, обволакивающий, легкий слабительный, цитопротективный, гемостатический эффект.

В обобщенном виде место и свойства альгинатов на примере препарата Гевискон среди других средств, применяемых для лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения, в том числе ГЭРБ, представлены в табл. 2.

Сравнительная характеристика основных эффектов альгинатов, антацидов и антисекреторных препаратов						
Лекарственные средства	Стойкое влияние на интрагастральный pH	Седационные свойства	Обволакивающие свойства	Антирефлюксное действие	Гемостатическое действие	Цитопротекторное действие
Антациды, содержащие Al(OH) ₃ , Mg(OH) ₂	+	+	+	+	-	++
Антациды, содержащие экстракт ромашки (гваязулен)	+	-	+	-	-	+
H ₂ -гистаминоблокаторы	++	-	-	-	-	-
Ингибиторы протонной помпы	+++	-	-	-	-	-
Альгинаты (Гевискон)	+	+	++	+++	+	++

Эффективность Гевискон форте подтверждена в ряде исследований, в том числе с участием беременных женщин. Так, в открытом, мультицентровом исследовании 150 беременных с изжогой на сроке 38 недель и менее выявлено, что назначение Гевискон форте курсом в течение 4 недель приводит к купированию симптомов у 90% женщин [15]. В работе других ученых показано, что назначение Гевискон форте 50 беременным женщинам в течение 1 месяца способствовало достоверному уменьшению частоты, длительности и интенсивности жалоб у 98%. Препарат замечательно переносился женщинами [16].

Согласно данным наших исследований, применение суспензии Гевискон форте в стандартной дозировке: по 10 мл после еды 3 раза в день и 10 мл на ночь в течение 14 дней улучшает показатели суточного pH-мониторирования и значительно уменьшает процент времени с интрагастральным pH менее 2 в ночные часы у большинства пациентов с ГЭРБ (табл. 3) [17].

На фоне лечения отмечено почти полное купирование эпигастральных болей, которые имели место у ряда пациентов, исчезновение клинических симптомов ГЭРБ в течение 2–3 дней. Большинство пациентов отметили хорошие органолептические свойства Гевискон форте. За время лечения побочных эффектов препарата и аллергических реакций зарегистрировано не было, что еще раз доказывает его высокую безопасность.

Следовательно, будет рациональным и оправданным начинать терапию ГЭРБ у беременных с использования альгинатов. Алгоритм лечения беременных с изжогой и ГЭРБ представлен на рисунке [6, с изменениями].

Обсуждая данный алгоритм, следует заметить, что использование антацидов, содержащих соли магния и алюминия, в период беременности все же должно быть ограничено из-за существующей вероятности их всасывания и риска негативного влияния на плод. Из антисекреторных препаратов H₂-гистаминоблокаторы обладают менее выраженным кислотосупрессивным эффектом, чем ингибиторы протонной помпы, кроме того, для них характерен феномен «рикошета», т. е. синдром отмены. Следовательно, назначение H₂-гистаминоблокаторов должно осуществляться только в том случае, когда невозможно использовать ингибиторы протонной помпы, например, в связи с их непереносимостью. В заключение следует подчеркнуть, что в связи с высоким профилем безопасности и эффективностью альгинаты, в частности, Гевискон форте, показаны к использованию в качестве монотерапии, особенно при неэрозивной рефлюксной болезни, что крайне актуально для беременных женщин, ограниченных в выборе лекарственных средств. В то же время Гевискон форте можно применять при эрозивном варианте течения ГЭРБ, сочетая с приемом других антисекреторных средств.

Таблица 3

Динамика показателей суточного pH-мониторирования у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте

Показатели	До лечения	После лечения
Общее время в пищеводе с pH менее 4, %	12,7	4,3
Общее число рефлюксов	161	52,2
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	5	1,8
Самый длинный рефлюкс, мин	10,67	5,96
«Ночной кислотный прорыв» — процент времени с интрагастральным pH менее 2 (00:00–04:00 часов), %	100	34



Литература

1. Елохина Т. Б., Тютюнник В. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 3. С. 93–97.
2. Бурков С. Г. Изжога беременных // *Гинекология. Приложение к журналу Consilium medicum*. 2004. Т. 6, № 2 [электронный ресурс]: URL: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04_02/76.shtml (дата обращения 12.11.2012).

3. Richter J. E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // *Gastroenterology Clinics in North America*.//2003. Vol. 32 (1). P. 235–261.
4. Naumann C. R., Zeling C., Napolitano P. G., Ko C. W. Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012. Vol. 25 (8). P. 1488–1493.
5. Ramu B., Mohan P., Rajasekaran M. S., Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy // *Indian Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol. 30 (3). P. 144–147.
6. Richter J. E. Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. *Pregnancy in Gastrointestinal disorders. American college of Gastroenterology*. С. 18–25. [электронный ресурс]. URL: http://beepdf.com/doc/164463/pregnancy_in_gastrointestinal_disorders.html (дата обращения 13.11.2012).
7. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007. Vol. 5 (9). P. 1035–1039.
8. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M. A. et al. Atypical symptoms of gastro-esophageal reflux during pregnancy // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2011. Vol. 103 (3). P. 129–132.
9. *Pregnancy category* [электронный ресурс].
10. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category (дата обращения 16.11.2012).
11. Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs // *JAMA*. 2004. Vol. 292. P. 1955–1960.
12. Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA*. 2006. Vol.296. P. 2947–2953.
13. Berthon G. Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity // *Coord Chem Rev*. 2002. Vol. 228. P. 319–341.
14. Kaehny W., Hegg A., Alfrey A. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids // *N Engl J Med*. 1977. Vol. 296. P. 1389–1390.
15. Васильев Ю. В. Гевискон как производное альгинатов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Русский медицинский журнал*. 2012. № 15 [электронный ресурс]. URL: http://www.rmj.ru/articles_8299.html (дата обращения 16.11.2012).
16. Lindow S. W., Regnell P. Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // *International Journal of Clinical Practice*. 2003. Vol. 57 (3). P. 175–179.
17. Uzan M., Uzan S., Sureau C., Richard-Berthe C. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension // *Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique*. 1988. Vol. 83 (7–9). P. 569–572.
18. Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Ткаченко Е. И. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15, № 22. С. 1–4.