

# Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе

Д.м.н. Е.С. Акарачкова<sup>1</sup>, Д.м.н. А.Р. Артеменко<sup>2</sup>, А.А. Беляев<sup>3</sup>, к.м.н. Д.В. Блинов<sup>4</sup>, к.м.н. О.В. Гончаренко<sup>5</sup>, Д.м.н. Э.М. Джобав<sup>6</sup>, к.м.н. Л.Р. Кадырова<sup>7</sup>, К.С. Керимова<sup>8</sup>, к.м.н. Л.В. Климов<sup>9</sup>, И. Григорашвили<sup>10</sup>, к.м.н. О.В. Котова<sup>1,11</sup>, к.м.н. Д.И. Лебедева<sup>12</sup>, Д.м.н. И.М. Мельникова<sup>13</sup>, к.м.н. А.С. Орлова<sup>2</sup>, к.м.н. И.А. Радченко<sup>14</sup>, к.м.н. О.В. Рябоконе<sup>15</sup>, Е.В. Травникова<sup>16</sup>, Е.В. Царева<sup>17</sup>, А.Х. Шадыев<sup>18</sup>, О.Н. Яковлев<sup>19</sup>

- <sup>1</sup> АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва  
<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
<sup>3</sup> ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва  
<sup>4</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва  
<sup>5</sup> ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва  
<sup>6</sup> ООО Клиника «Креде Эксперто», Москва  
<sup>7</sup> КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань  
<sup>8</sup> ООО «МедиСПА», Москва  
<sup>9</sup> ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», Москва  
<sup>10</sup> Центр де Зюдд-квест, Ло и Гаронна, Франция  
<sup>11</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва  
<sup>12</sup> ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России  
<sup>13</sup> ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль  
<sup>14</sup> ООО «Джиэль Мед», Москва  
<sup>15</sup> ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва  
<sup>16</sup> РАНХиГС, Москва  
<sup>17</sup> ООО «Унисон», Москва  
<sup>18</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва  
<sup>19</sup> Психотерапевтическая амбулатория, Трир, Германия

## РЕЗЮМЕ

Материнский пренатальный стресс (МПС), оказывающий большое влияние на фетальное программирование плода, представляет собой актуальную проблему, поскольку от ее решения зависит физическое и психическое здоровье самой матери и ребенка не только в ближайшей, но и отдаленной перспективе. Эта проблема лежит на стыке нескольких медицинских специальностей и требует междисциплинарного взаимодействия акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, неврологов и психиатров. МПС и тревога у беременной женщины увеличивают риск эмоциональных трудностей у детей. Первый триместр беременности является особенно уязвимым периодом. В этот период энергично происходит нейрогенез и формируются синаптические связи в telencephalon (конечном мозге). Стрессы у беременной сопровождаются гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и высоким уровнем кортизола и приводят к нарушениям нейрональной пролиферации и миграции у плода в течение первого триместра. Возникают эпигенетические изменения (такие как метилирование ДНК и модификация гистонов), которые являются критическими механизмами регуляции экспрессии генов. Своевременное предотвращение стресса и поиск способов его регуляции являются перспективными направлениями современной медицины. Способность нервной системы будущих матерей противостоять стрессу можно повысить путем правильного питания, нутрициальной поддержки, должной физической активности и нормализации сна, что также позитивно повлияет на состояние здоровья ребенка, минимизировав развитие хронических заболеваний и состояний, требующих затратных методов терапии.

**Ключевые слова:** пренатальный материнский стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, кортизол, катехоламины, питание, цитрат магния, пидолат магния, лактат магния, сон, физическая активность, стрессоустойчивость, последствия стрессов у детей.

**Для цитирования:** Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3:26–32.

## ABSTRACT

### Maternal stress and child health in the short and long term

E.S. Akarachkova<sup>1</sup>, A.R. Artemenko<sup>2</sup>, A.A. Beliaev<sup>3</sup>, D.V. Blinov<sup>4</sup>, O.V. Goncharenko<sup>5</sup>, E.M. Dzhobava<sup>6</sup>, L.R. Kadyrova<sup>7</sup>, K.S. Kerimova<sup>8</sup>, L.V. Klimov<sup>9</sup>, I. Grigorashvili<sup>10</sup>, O.V. Kotova<sup>1,11</sup>, D.I. Lebedeva<sup>12</sup>, I.M. Melnikova<sup>13</sup>, A.S. Orlova<sup>2</sup>, I.A. Radchenko<sup>14</sup>, O.V. Riabokon<sup>15</sup>, E.V. Travnikova<sup>16</sup>, E.V. Tsareva<sup>17</sup>, A.Kh. Shadyev<sup>18</sup>, O.N. Yakovlev<sup>19</sup>

<sup>1</sup>International Association for the Study and Effective Control of the Stress and Related Disorders, Moscow

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow

<sup>3</sup>N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid, Moscow

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>5</sup>Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of Russia, Moscow

<sup>6</sup>Crede Experto Clinic LLC, Moscow

<sup>7</sup>Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>8</sup>MediSPA LLC, Moscow

<sup>9</sup>Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow

<sup>10</sup>Centre de Sud-Ouest, Lot-et-Garonne, France

<sup>11</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

<sup>12</sup>Tyumen State Medical University

<sup>13</sup>Yaroslavl State Medical University

<sup>14</sup>GL Med LLC, Moscow

<sup>15</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>16</sup>The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

<sup>17</sup>Unison LLC, Moscow

<sup>18</sup>Russian State Social University, Moscow

<sup>19</sup>Psychotherapy Outpatient Clinic at the University of Trier, Germany

*Prenatal maternal stress (PMS), which has a great impact on fetal programming, is an urgent problem, as its solution depends on the physical and mental health of mother and fetus, not only in the short but also in the long term. This problem lies at the junction of several medical professions and requires an interdisciplinary collaboration of obstetricians-gynecologists, neonatologists, pediatricians, neurologists, and psychiatrists. PMS and anxiety increase the risk of emotional and self-regulatory difficulties in children. The first trimester of pregnancy is a particularly vulnerable period. During this period synaptic connections are formed in the telencephalon and neurogenesis occurs vigorously. Stress in a pregnant woman is accompanied by hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and high levels of cortisol and lead to impaired neuronal proliferation and migration in the fetus during the first trimester. Epigenetic changes (such as DNA methylation and histone modification) occur, which are critical mechanisms for regulating gene expression. Timely stress prevention and finding ways of its regulation are the promising trends of modern medicine. Such measures as proper nutrition, nutritional support, adequate physical activity, and sleep normalization can improve the nervous system ability of prospective mothers to resist stress. All of this can also lead to a positive impact on child's health, improving the quality of his life, minimizing the development of chronic diseases and conditions that require costly therapies.*

**Keywords:** prenatal maternal stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cortisol, catecholamines, nutrition, magnesium preparations, sleep, physical activity, stress resistance.

**For citation:** Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Beliaev A.A. et al. Maternal stress and child health in the short and long term. *RMJ. Medical Review.* 2019;3:26–32.

Связь между матерью и ребенком является одной из наиболее близких форм человеческой привязанности, которая включает социальную и эмоциональную составляющие, но не ограничивается ими [1]. События в жизни женщины во время беременности влияют не только на внутриутробное развитие плода — в дальнейшем могут оказывать влияние на исходы родов и, более того, на последующее здоровье детей и их предрасположенность к психическим и соматическим заболеваниям во взрослой жизни [2, 3].

Пренатальный (внутриутробный) период развития является самым уязвимым, т. к. окружающая среда влияет на формирование и физиологию плода с помощью эпигенетических механизмов. Стимулы, действующие в критические периоды развития плода, могут запускать ряд дезадаптивных механизмов и изменять экспрессию генов, что оказывает большое влияние на строение и метаболическую функцию тканей, и последствия этого могут также передаваться из поколения в поколение [4, 5].

На процессы фетального программирования оказывают влияние разные факторы, среди которых особую роль играют гормоны, в первую очередь — гормоны стресса [6].

Более 70 лет в медицине используется термин «стресс». Его автор Ганс Селье определил стресс как «неспецифическую реакцию организма на любую потребность». Стресс представляет собой реакцию на воздействие любого фактора, способного угрожать гомеостазу организма. Эти реальные или предполагаемые угрозы называются «стрессорами» и представляют собой длинный список потенциально неблагоприятных факторов, которые могут быть как эмоциональными, так и физическими. Стрессоры вызывают в центральной нервной системе (ЦНС) комплекс реакций, цель которых — восстановить или сохранить гомеостаз [7].

Однако материнский пренатальный стресс (МПС) может вызывать серию повреждений у развивающегося плода с последствиями в жизни ребенка [8].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МАТЕРИНСКОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

В 2012 г. были опубликованы данные о распространённости МПС у беременных. В перекрестном исследовании 1522 беременных женщин различных национальностей с разным экономическим статусом, получавших дородовую помощь в университетской акушерской клинике в Сиэтле (США), МПС был зарегистрирован как низкий или умеренный у 78% и высокий у 6% участниц. Высокий уровень МПС был связан с депрессией, паническим расстройством, употреблением наркотиков, насилием в семье и коморбидными заболеваниями (от 2 и более) [9].

В проспективном исследовании 14 тыс. беременных было установлено, что доля беременных с депрессией составляла 11,8% и 13,5% на 18-й и 32-й нед. беременности соответственно [10].

## ПРИЧИНЫ СТРЕССА У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

Во время беременности женщины сильно подвержены стрессу из-за мощных гормональных и физиологических изменений. В этот период женщина может совершенно по-иному воспринимать и оценивать привычные стрессоры и стрессовые ситуации, в т. ч. субъективно переживаемые эмоции [9]. К стрессорам, которые могут встречаться во время беременности и влиять на здоровье потомков, относятся метаболические стрессоры: недоедание и токсины, такие как алкоголь, никотин или полихлорированные би-

фенилы и многие другие факторы [11–19]. Перечисленные пренатальные стрессоры не являются изолированными и, как правило, сочетаются. Наиболее распространенными причинами МПС у современной городской жительницы являются исходные личностные тревожность и депрессивные симптомы, тревожность, связанная с беременностью, родильский стресс и стресс, связанный с работой [20].

## МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МАТЕРИНСКОГО СТРЕССА НА ПЛОД

Известно, что I триместр беременности является особенно уязвимым периодом. В этот период энергично происходит нейрогенез и формируются синаптические связи в telencephalon (конечном мозге). Стрессы у беременной сопровождаются гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и высоким уровнем кортизола и приводят к нарушениям нейрональной пролиферации и миграции у плода в течение I триместра [21]. Возникают эпигенетические изменения (такие как метилирование ДНК и модификация гистонов), которые являются критическими механизмами регуляции экспрессии генов.

### Роль материнской среды

Наиболее важным механизмом, определяющим связь между МПС и его последствиями у детей, является изменение состояния ГГНО. Как правило, после воздействия острого стрессора гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), который способствует выделению адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ запускает выброс кортизола корой надпочечников. Эта система саморегулируется по принципу отрицательной обратной связи, в которой кортизол ингибирует продукцию КРГ и АКТГ структурами ЦНС. Однако во время хронического стресса эта обратная связь может нарушаться из-за развития резистентности к глюкокортикоидам, опосредованной десенсibilизацией глюкокортикоидных рецепторов, что приводит к последующей избыточной выработке и активности кортизола [22].

Кортизол играет ведущую патогенетическую роль в развитии МПС из-за высокой липофильности. Теоретически он может легко проходить через плацентарный барьер и достигать плода. Однако плацента динамически регулирует количество кортизола, которое в конечном итоге достигнет организма плода [23]. И только небольшой процент кортизола, попадающего в плаценту во время МПС, сможет проникнуть в кровь плода (примерно 10–20%). Тем не менее из-за исходно низких нормальных уровней кортизола у плода попадание даже такого небольшого количества может значительно увеличить концентрацию глюкокортикоида в крови плода, тем самым подавить активность ГГНО плода и повлиять на его нормальное созревание. С другой стороны, повышенный уровень материнского кортизола может стимулировать выработку плацентарного кортикотропин-рилизинг фактора с последующей стимуляцией ГГНО плода и дальнейшим увеличением уровня кортизола у плода [24].

### Роль плаценты

МПС снижает маточно-плацентарный кровоток, что вызывает гипоксию и является стрессом для плода и вызывает активацию его ГГНО. Но в ситуации острого стресса в плаценте активируется защитный фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 (11 $\beta$ -HSD2). Его роль состоит

в том, чтобы ослаблять эффекты чрезмерного высокого уровня материнского кортизола путем преобразования его в гораздо менее активный метаболит кортизон [25]. К сожалению, это далеко не идеальный буферный механизм. Уровни данного фермента увеличиваются по мере развития беременности. На ранних стадиях беременности, когда плод наиболее подвержен программному влиянию материнского кортизола, активность 11 $\beta$ -HSD2 недостаточна [26]. Кроме того, МПС может сам по себе снижать экспрессию и активность фермента 11 $\beta$ -HSD2, увеличивая таким образом количество кортизола, который проникает через плаценту [27–29]. Воздействие хронического МПС снижает активность защитного механизма фермента 11 $\beta$ -HSD2 примерно на 90% [30].

### КАТЕХОЛАМИНЫ

Симптоадреналовая система (САС), вырабатывающая в ответ на стресс гормоны адреналин и норадреналин, — еще один центральный компонент стрессовой реакции. В отличие от ГГНО, которая выделяет свои эффекторные гормоны постепенно, выброс катехоламинов происходит как немедленная реакция на стресс [31]. Однако из-за своей гидрофильности катехоламины не способны преодолевать плацентарный барьер в физиологически значимых концентрациях [32]. Кроме того, огромное количество катехоламинов, которые попадают в плаценту, метаболизируются в неактивные формы через ферменты моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу. Поэтому лишь незначительное количество катехоламинов может передаваться от матери к плоду. Но катехоламины способны косвенно влиять на метаболизм плода, изменяя перфузию матки и плаценты. Высокий уровень циркулирующих в крови материнских катехоламинов приводит к сужению плацентарных кровеносных сосудов, снижению поступления глюкозы в организм плода и активации выброса катехоламинов у плода [32].

Другими словами, при пренатальном стрессе у женщины происходит выброс катехоламинов, что вызывает спазм сосудов плаценты и приводит к гипоксии и «голоду» плода, у которого в будущем формируются предпосылки для усиленного потребления пищи при выбросе катехоламинов, поскольку закреплен рефлекс «катехоламины — голод». Российские исследователи показали, что при коротких периодах нарушения плацентарного кровотока будет формироваться реакция «заедания стресса». При длительном нарушении плацентарного кровообращения и гипоксии плода включится энергосберегающий режим (за счет катаболизма собственных ресурсов) [33].

## ПОСЛЕДСТВИЯ МАТЕРИНСКОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА У РЕБЕНКА

Стресс, которому подвергается женщина во время беременности, может иметь как пагубные последствия для беременности, так и долгосрочные неблагоприятные эффекты для потомства. Стресс на ранних сроках беременности может привести к ее потере. Воздействие стресса на более поздних сроках беременности увеличивает риск неблагоприятных исходов при рождении, включая преждевременные роды [34] и низкую массу тела потомства при рождении, что, в свою очередь, является известным фактором риска развития различных заболеваний во взрослой жизни [35].

У матерей, перенесших стресс во время беременности и в послеродовом периоде, хуже родительское взаимодействие с родившимся ребенком [36].

Стрессовые ситуации у матери во время беременности могут навсегда изменить физиологию и программу функционирования ГНО потомства, поскольку последняя регулирует множество биологических процессов, таких как метаболизм, артериальное давление и иммунный ответ. Вследствие этих изменений люди с пренатальным стрессом будут предрасположены к метаболическим, сердечно-сосудистым (астма, аллергические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет (СД) и ожирение) [37, 38], а также к психическим расстройствам в зрелом возрасте (поведенческие проблемы, расстройства обучения, задержка речевого развития, высокий уровень тревоги, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения и аутизм) [39–42].

И хотя генетические факторы являются основными в этиологии расстройств аутистического спектра, накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли в развитии этой патологии факторов окружающей среды и, в частности, пренатального стресса и нарушения регуляции иммунитета матери [43].

В последние годы научно подтверждена связь между хроническим стрессом у матери, биомаркерами иммунитета и расстройством адаптации у детей, проявляющимся в гиперактивности и повышенном беспокойстве [44].

Развитие ГНО и областей мозга ребенка, вовлеченных в стрессорный ответ (миндалины, гиппокамп, префронтальной коры), начинается в пренатальный период и продолжается после рождения. Развитие и функционирование ГНО плода начинается с 22-й нед. беременности, и ее пластичность сохраняется в течение первых 2 лет жизни. Избыточные реакции ГНО и тревожное поведение можно рассматривать как результат изменений в мозге потомства. Нарушения регуляции ГНО во внутриутробном периоде в старшем возрасте могут приводить к снижению репродуктивного потенциала и отклонениям репродуктивного и социального поведения у потомков, пренатально подвергавшихся стрессу [35].

МПС также программирует будущее материнское поведение девочек. Среди отдаленных последствий отмечают нарушения овуляторного цикла, способности к зачатию и вынашиванию беременности, а также родовой деятельности, лактации, возникновение послеродовой депрессии. У потомков мужского пола МПС может провоцировать феминизацию и нарушение сперматогенеза [45].

Воздействие стресса и чрезмерного количества кортикостероидов на созревающий мозг в раннем возрасте вследствие изменений ГНО в пренатальном периоде имеет многочисленные последствия для функционирования ГНО во взрослом возрасте, что проявляется нарушениями ее адекватного состояния при ежедневной активности индивидуума и стрессах [46].

Другими словами, материнский стресс изменяет реактивность ГНО в ответ на стресс у потомства [21]. В дальнейшем негативные события и стрессы в ранней жизни ребенка будут определять более высокий риск развития хронических воспалительных заболеваний (аутоиммунных заболеваний, аллергии и астмы), а также хронической боли в спине, ССЗ, СД 2 типа, мигрени, ожирения, депрессии и расстройств личности в зрелом возрасте [47]. Таким образом, причиной неадекватных психосоматических реак-

ций на стресс у ребенка может быть нарушение системы «мать — дитя».

## ПОСЛЕДСТВИЯ СТРЕССА ДЛЯ МАТЕРИ

Последствия стресса и патологической тревоги матери негативны не только для ребенка, но и для самой женщины. Патологическая, оторванная от связи с провоцирующим фактором тревога приводит к функциональному повреждению головного мозга. При хроническом стрессе усиливается активность миндалины головного мозга и подавляется активность нейронов префронтальной коры и гиппокампа, регулирующих ответ на стресс. Патологическая тревога и хронический стресс могут приводить к структурной дегенерации и нарушению функционирования гиппокампа и префронтальной коры головного мозга, что, в свою очередь, может объяснять повышенный риск развития психоневрологических расстройств, включая депрессию и развитие деменции в более позднем возрасте [49].

## ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ «МАТЬ — ДИТЯ»

При беременности противопоказано назначение многих лекарственных препаратов, влияющих на ЦНС и ГНО матери из-за побочных действий на развивающиеся аналогичные структуры плода. В связи с этим наиболее актуальна тактика с акцентом на профилактику МПС. В ситуациях клинически развернутого МПС, в зависимости от тяжести переживания стресса, необходимо назначение медикаментозной терапии с учетом соотношения пользы и вреда. Междисциплинарное взаимодействие акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, неврологов и психиатров будет способствовать выработке адекватной врачебной тактики ведения пациентки с минимизацией негативного влияния МПС на здоровье будущего ребенка. Также сочетание фармакологических (например, антидепрессанты) и нефармакологических воздействий (например, когнитивно-поведенческая терапия, физические упражнения) позволит минимизировать последствия стрессорного воздействия на организм матери [49].

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОБРАЗА ЖИЗНИ БЕРЕМЕННЫХ НА ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ

Крупномасштабные исследования в Бразилии, Норвегии, США показали, что стресс, недоедание и отсутствие физической активности являются тремя поведенческими факторами образа жизни матери, которые влияют на развитие и функции ЦНС и иммунной системы как матери, так и плода [49].

Рацион матери с высоким содержанием жиров и ожирение во время беременности оказывают влияние, схожее с влиянием МПС на ГНО и соответствующие нейроэндокринные изменения у плода, что может увеличить риск развития нарушений у ребенка [21].

## ПИТАНИЕ И НУТРИЕНТЫ В ФЕТАЛЬНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ

Питание играет важную роль в стрессоустойчивости матери и последующем формировании адекватных реакций ГНО плода на стресс и пищевое поведение ребенка. МПС и тревога увеличивают риск эмоциональных и саморе-

гуляционных трудностей в течение первых 2 лет у детей [50]. Большое количество негативных жизненных ситуаций и низкое потребление антиоксидантов во время беременности повышают вероятность негативной эмоциональности у детей. Увеличение потребления антиоксидантов во время беременности защищает от негативного влияния пренатального стресса на детский темперамент [51].

#### Роль магния в фетальном программировании и последствия дефицита магния у детей

Дефицит магния во время беременности — распространенная проблема во всем мире. В общей популяции женщин РФ распространенность дефицита магния составляет около 40% [52, 53]. Однако в когорте беременных женщин распространенность дефицита магния примерно в два раза выше: в РФ более чем у 80% беременных имеет место дефицит магния [54–56]. Дефицит магния крайне негативно и аналогично МПС влияет на физиологическое течение беременности, а также на плод (табл. 1) [57, 58]. Такое тотальное влияние магния определяется тем, что  $Mg^{2+}$  является эссенциальным внутриклеточным микрорелевантом, который:

- регулирует работу более 800 ферментов;
- стабилизирует ГНУ;
- стабилизирует глутаматные NMDA-рецепторы, защищая клетку от поступления возбуждающей аминокислоты — глутамата;
- является антагонистом внеклеточного кальция и тем самым стабилизирует клеточную мембрану, способствует накоплению АТФ в нервных клетках, активации энергетического обмена, препятствует эндотелиопатии и тромбообразованию;
- нормализует процессы синтеза и распада катехоламинов [59, 60].

Магний обладает способностью модулировать регуляцию проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Как известно, ГЭБ защищает ткань головного мозга от негативного воздействия внешних факторов. При гипоксии, ишемии и других патологических состояниях проницаемость ГЭБ нарушается, и головной мозг становится уязвимым, необратимо повреждаются нейроны, микро- и макроглия, так называемые нейроспецифические белки (НСБ) выходят в периферический кровоток и являются индикаторами данного процесса. К магнийсодержащим относят-

ся ключевые нейроспецифические белки, такие как нейроспецифическая енолаза (англ. neuron-specific enolase, NSE) и глиофибрилярный кислый протеин (англ. glial fibrillary acid protein, GFAP). Магний связывается с белком S100 (англ. S100 protein), для других НСБ магний является кофактором. Таким образом, магний играет роль в экспрессии НСБ и принимает участие в реализации функций ГЭБ [55, 61–63].

Ион магния также является кофактором ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов. Он играет важную роль в механизме действия инсулина [64]. Низкий уровень сывороточного  $Mg^{2+}$  ассоциируется с инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью к глюкозе и пониженной секрецией инсулина [65].

Магний активирует фермент NO-синтазу, которая усиливает продукцию оксида азота (NO) с целью поддержания просвета маточной артерии в расширенном состоянии во время беременности. При дефиците магния активность NO-синтазы снижается, диаметр сосудов становится меньше.  $Mg^{2+}$  также оказывает непосредственное действие на плацентарный кровоток. Снижение плацентарного кровотока при дефиците магния приводит к плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке развития плода, с которой связывают увеличение заболеваемости ССЗ и другими заболеваниями в более поздние периоды жизни [66]. В плаценте содержится больше магния, чем в любом другом органе или ткани. Это обусловлено тем, что плацента с высокой концентрацией митохондрий является центром энергетического метаболизма, важного как для матери, так и для плода. Также известно, что плацента синтезирует свыше 150 белков и гормонов, 70% из которых являются магниезависимыми. Это является одной из основных причин повышенной потребности в магнии беременных женщин [67].

Также выявлена связь между сниженным уровнем  $Mg^{2+}$  и дефицитом веса плода на сроке гестации 33–41 нед. [68].

Нутрициальная поддержка беременных с использованием препаратов магния на основе органических солей цитрата, лактата и пидолата в комбинации с пиридоксинном благотворно влияет на течение и исходы беременности при высоком уровне безопасности [69].

Низкое содержание магния в организме ребенка дестабилизирует системы, ответственные за адаптацию (ГНУ и САС), что определяет высокую тревожность и подверженность стрессу пациентов педиатрического профиля. Влияние стресса реализуется в условиях уже повышенной возбудимости организма на клеточно-тканевом и системном уровнях. Это находит выражение в различных психосоматических нарушениях (среди которых наиболее распространен синдром вегетативной дистонии), а также в значительном снижении активности и качества жизни ребенка [60].

Последствия дефицита магния у детей представлены широким спектром долгосрочных патологических состояний, среди которых: повышение индекса массы тела и % содержания жира, склонность к повышению артериального давления, увеличение уровня холестерина в крови, формирование инсулинорезистентности, ожирение, СД, метаболический синдром [70], а также низкая стрессоустойчивость. При длительном, многократно повторяющемся или хроническом стрессе развиваются или обостряются психосоматические заболевания. Распространенность последних у детей в РФ высока, они встречаются у 30–68% детей и подростков, обращающихся в детские поликлиники [60].

Магнийсодержащие препараты можно применять уже на ранних этапах беременности и у детей старше

**Таблица 1.** Влияние дефицита магния на беременность и ребенка [57]

<p><b>Мать</b></p> <p>Тетания (судороги скелетных мышц, чаще ног) и спазмофилия.</p> <p>Раннее старение плаценты с образованием петрификатов.</p> <p>Обменные нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>гестационный сахарный диабет;</li> <li>гиперинсулинемия;</li> <li>нарушение обмена оксалатов.</li> </ul> <p>Осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>плацентарная недостаточность;</li> <li>выкидыши и преждевременные роды;</li> <li>гиперальдостеронизм и гипертония;</li> <li>преэклампсия и эклампсия</li> </ul>	<p><b>Плод</b></p> <p>Гипотрофия.</p> <p>Внутриутробные уродства (прежде всего связанные с соединительной тканью — пороки сердца, суставов и пр.), стигмы</p> <p><b>Новорожденный</b></p> <p>Синдром внезапной смерти у младенца.</p> <p>Судороги у новорожденных</p> <p><b>Ребенок после периода новорожденности</b></p> <p>Отставание в физическом и психическом развитии и учебе.</p> <p>Сложности поведения у ребенка</p>
--	---



МАГНЕ В<sub>6</sub>®

## НАСТРОЙ РЕБЕНКА НА ЛУЧШЕЕ

Раствор Магне В6 восполняет дефицит магния, что поддержит баланс в нервной системе ребенка.



Реклама.

Магне В6®. Раствор для приема внутрь.  
Действующие вещества: магния лактат, магния пидолат, пиридоксина гидрохлорид.  
Показания к применению: установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная недостаточность, детский возраст до 1 года, одновременный прием леводопы.

Инструкция по применению препарата Магне В6 ампулы. Рег. уд. № П №013203/02 Громова О. А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. Педиатрическая фармакология. 2014. № 11 (1). С. 20-30.

Представительство АО «Санофи-авентис груп», ул. Тверская, 22 SARU.MGP.17.10.1804 WWW.MAGNEB6.RU

SANOFI

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

1 года. Рекомендуется применение обладающих наибольшей биодоступностью биоорганических солей магния — пидолата, лактата и цитрата в сочетании с витамином В<sub>6</sub> (пиридоксином). В такой комбинации магний лучше усваивается из желудочно-кишечного тракта. Пиридоксин является основным природным магниофиксатором в организме человека, что приводит к значительному повышению содержания Mg<sup>2+</sup> в плазме и эритроцитах и сокращает магнизурию [71].

В России магнийсодержащие препараты, разрешенные к применению как в акушерско-гинекологической, так и в педиатрической практике для восполнения дефицита магния, представлены в виде следующих биоорганических солей: пидолат магния (питьевой раствор Магне В6® содержит 186 мг лактата магния и 936 мг пидолата магния, что эквивалентно суммарному содержанию Mg<sup>2+</sup> 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида, разрешен к приему у детей с 1 года) [72]. Цитрат магния (Магне В6® форте) — таблетированная форма, содержит цитрат магния 618,43 мг, что эквивалентно содержанию Mg<sup>2+</sup> 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Лактат магния (Магне В6®) — таблетированная форма, содержит 470 мг соли магния в форме лактата, что соответствует 48 мг элементарного магния, и витамин В<sub>6</sub> — 5 мг. По рекомендации врача все формы разрешены к приему в период беременности и у детей с 6 лет, питьевая форма — с года [73]. Дозы препаратов в зависимости от возраста ребенка и у беременных женщин представлены в таблице 2.

Продолжительность терапии препаратами магния — не менее 1 мес. Профилактический курс для повышения стрессоустойчивости у детей рекомендуется проводить с конца ноября по начало апреля, когда отмечается наибольший дефицит магния.

Устраняя дефицит магния, прием Магне В6® способствует повышению стрессоустойчивости, улучшению настроения, внимания, памяти, успеваемости, а также самочувствия в общей популяции детей. У детей из группы риска по стрессу прием Магне В6® также способствует уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, повышению успеваемости и улучшению самочувствия [60].

Прием Магне В6® входит в программу прегравидарной подготовки. Дотация магния является методом восполнения его дефицита и профилактики акушерских осложнений в составе комплексной индивидуальной нутритивной

**Таблица 2.** Соответствие рекомендуемой суточной потребности в магнии дозировкам препарата Магне В6® питьевой раствор (ампулы) и Магне В6® форте (таблетки) в зависимости от группы населения (адаптировано из: Тутьельян В.А., 2002) [74]

Группа населения	Норма потребления магния, мг/сут	Ампулы, шт.	Таблетки, шт.
Дети до 12 мес.	55–70	—	—
От 1 года до 3 лет	150	1–1,5	—
От 4 до 6 лет	200	2	—
От 7 до 10 лет	250	2–3	2–3
От 11 до 17 лет	300	3	3
Мужчины	350	3–4	3–4
Женщины	300	3	3
Беременные и кормящие женщины	450	4	4

программы [57]. Таким образом, применение Магне В6® в качестве меры по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременности, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, позволяет избежать осложнений, вызываемых воздействием дефицита магния и МПС, у плода и новорожденного [58].

### ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Физическая активность во время беременности оказывает благотворное влияние на взаимосвязь матери и плода, а также отношения матери и ребенка в будущем:

- является эффективным буфером стрессорных воздействий и средством профилактики воспалительных заболеваний;
- способствует развитию нейропластичности у самой матери, плода и ребенка в ближайшем и отдаленном будущем.

Снижение стресса может быть эффективной стратегией противодействия влиянию материнского стресса и недоедания/ожирения на развивающийся плод.

Поведенческие вмешательства в виде снижения стресса и повышения стрессоустойчивости матери, правильного питания и достаточной физической активности во время беременности и в период деторождения могут оказать влияние на раннее развитие ЦНС и иммунной системы плода и способствовать профилактике нервно-психических расстройств [49].

### НОРМАЛИЗАЦИЯ СНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Нарушения сна часто имеют место у беременных женщин. Как правило, они связаны с неблагоприятными исходами беременности: длительными родами, высоким риском кесарева сечения, преэклампсией, преждевременными родами, послеродовой депрессией у 10–20% беременных [75, 76]. В этот период высока вероятность короткого сна, повышенной утомляемости и подверженности стрессу среди беременных женщин с депрессивными или тревожными расстройствами, увеличение веса и ожирение также усиливают эту вероятность [77].

Нарушения сна сочетаются с дневной усталостью, тревожностью и напряженностью в течение всего дня и увеличением секреции кортизола, что позволяет рассматривать нарушения сна как фактор МПС с его последствиями для матери и плода [78]. Поэтому рекомендации по соблюдению гигиены сна являются наиболее актуальными для беременных женщин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимственность между акушерами-гинекологами, неонатологами и педиатрами важна для благополучного ведения беременности, родов и послеродового периода. В свете этого своевременное предотвращение стресса в части устранения условий для его возникновения и повышение способности нервной системы будущих матерей противостоять стрессу путем правильного питания, нутрициальной поддержки, должной физической активности и нормализации сна способны позитивно повлиять на состояние здоровья ребенка, повысить качество его жизни, минимизировав развитие хронических заболеваний и состояний, требующих затратных методов терапии [79–82].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>