**Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе**

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): <https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Materinskiy_stress_i_zdorovye_rebenka_v_kratkosrochnoy_i_dolgosrochnoy_perspektive/#ixzz7yJVklZ7x>
Under Creative Commons License: [Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0)

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

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.

На процессы фетального программирования оказывают влияние разные факторы, среди которых особую роль играют гормоны, в первую очередь — гормоны стресса.
    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. Однако материнский пренатальный стресс **(МПС)** может вызывать серию повреждений у развивающегося плода с последствиями в жизни ребенка.

**Эпидемиология материнского пренатального стресса**

В 2012 г. были опубликованы данные о распространенности 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).

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.

**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. 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 бифенилы и многие другие факторы. 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, родительский стресс и стресс, связанный с работой.

**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. 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 MПС и его последствиями у детей, является изменение состояния ГГНО (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось). 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 десенсибилизацией глюкокортикоидных рецепторов, что приводит к последующей избыточной выработке и активности кортизола.
    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. И только небольшой процент кортизола, попадающего в плаценту во время MПС, 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.

**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 11β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 (11β-HSD2). Его роль состоит в том, чтобы ослаблять эффекты чрезмерного высокого уровня материнского кортизола путем преобразования его в гораздо менее активный метаболит кортизон. 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 11β-HSD2 недостаточна. Кроме того, MПС может сам по себе снижать экспрессию и активность фермента 11β-HSD2, увеличивая таким образом количество кортизола, который проникает через плаценту. Воздействие хронического MПС снижает активность защитного механизма фермента 11β-HSD2 примерно на 90%.

**Катехоламины**

  Симпатоадреналовая 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. Однако, из-за своей гидрофильности катехоламины не способны преодолевать плацентарный барьер в физиологически значимых концентрациях. 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.

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).

**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 и низкую массу тела потомства при рождении, что, в свою очередь, является известным фактором риска развития различных заболеваний во взрослой жизни.

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

Стрессовые ситуации у матери во время беременности могут навсегда изменить физиологию и программу функционирования ГГНО 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), 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).

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.

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

Развитие ГГНО и областей мозга ребенка, вовлеченных в стрессорный ответ (миндалины, гиппокампа, префронтальной коры), начинается в пренатальный период и продолжается после рождения. Развитие и функционирование ГГНО плода начинается с 22-й нед. беременности, и ее пластичность сохраняется в течение первых 2 лет жизни. Избыточные реакции ГГНО и тревожное поведение можно рассматривать как результат изменений в мозге потомства. Нарушения регуляции ГГНО 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 отмечаются нарушения овуляторного цикла, способности к зачатию и вынашивания беременности, а также родовой деятельности, лактации, возникновение послеродовой депрессии. У потомков мужского пола МПС может провоцировать феминизацию и нарушение сперматогенеза.

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

Другими словами, материнский стресс изменяет реактивность ГГНО в ответ на стресс у потомства. 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. Таким образом, причиной неадекватных психосоматических реакций 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.

**Лечебно-профилактическая тактика регуляции системы «мать — дитя»**

При беременности противопоказано назначение многих лекарственных препаратов, влияющих на ЦНС и ГГНО 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.

**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.

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

**Питание и нутриенты в фетальном программировании**

Питание играет важную роль в стрессоустойчивости матери и последующем формировании адекватных реакций ГГНО плода на стресс и пищевое поведение ребенка. МПС и тревога увеличивают риск эмоциональных и саморегуляционных трудностей в течение первых 2 лет у детей. 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.

**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%. Однако в когорте беременных женщин распространенность дефицита магния примерно в два раза выше: в РФ более чем у 80% беременных имеет место дефицит магния. Дефицит магния крайне негативно и аналогично МПС влияет на физиологическое течение беременности, а также на плод. Такое тотальное влияние магния определяется тем, что Mg2+ является эссенциальным внутриклеточным микроэлементом, который:

регулирует работу более 800 ферментов;

стабилизирует ГГНО;

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, активизации энергетического    обмена, препятствует эндотелиопатии и тромбообразованию;

нормализует процессы синтеза и распада катехоламинов.

![Таблица 1. Влияние дефицита магния на беременность и ребенка [57]]()

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 относятся ключевые нейроспецифические белки, такие как нейроспецифическая енолаза (англ. neuron-specific enolase, NSE) и глиофибриллярный 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.

Ион магния также является кофактором ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов. Он играет важную роль в механизме действия инсулина. Низкий уровень сывороточного Mg2+ ассоциируется с инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью глюкозе и пониженной секрецией инсулина.

Магний активирует фермент NO-синтетазу, 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. Mg2+ 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. 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 магнийзависимыми. Это является одной из основных причин повышенной потребности в магнии беременных женщин.
    Также выявлена связь между сниженным уровнем Mg2+ и дефицитом веса плода на сроке гестации 33–41 нед.

Нутрициальная поддержка беременных с использованием препаратов магния на основе органических солей цитрата, лактата и пидолата в комбинации с пиридоксином благотворно влияет на течение и исходы беременности при высоком уровне безопасности.
    Низкое содержание магния в организме ребенка дестабилизирует системы, ответственные за адаптацию (ГГНО 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.

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, 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.

Магнийсодержащие препараты можно применять уже на ранних этапах беременности и у детей старше 1 года. Рекомендуется применение обладающих наибольшей биодоступностью биоорганических солей магния — пидолата, лактата и цитрата в сочетании с витамином В6 (пиридоксином). В такой комбинации магний лучше усваивается из желудочно-кишечного тракта. Пиридоксин является основным природным магнезиофиксатором в организме человека, что приводит к значительному повышению содержания Mg2+ в плазме и эритроцитах и сокращает магнезиурию.

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 Mg2+ 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида, разрешен к приему у детей с 1 года). Цитрат магния (Магне В6® форте) — таблетированная форма, содержит цитрат магния 618,43 мг, что эквивалентно содержанию Mg2+ 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 В6 — 5 мг. По рекомендации врача все формы разрешены к приему в период беременности и у детей с 6 лет, питьевая форма — с года).

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 B6® также способствует уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, повышению успеваемости и улучшению самочувствия.

Прием Магне В6® входит в программу прегравидарной подготовки. Дотация магния является методом восполнения его дефицита и профилактики акушерских осложнений в составе комплексной индивидуальной нутритивной программы. Таким образом, применение Магне B6® 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.

**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.

**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. 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.
    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. Поэтому рекомендации по соблюдению гигиены сна являются наиболее актуальными для беременных женщин.