

Харчування матері як індикатор метаболічного контролю вагітності

І.А. Жабченко, С.В. Тертична-Телюк, О.Р. Сюдмак

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

У статті наведено сучасні дані щодо впливу харчування матері на перебіг та результат вагітності. Відзначено негативний вплив як недостатнього, так і надмірного харчування на перебіг вагітності та здоров'я потомства. Визначено роль низки метаболічних маркерів на час настання пологів і ступінь зрілості плода. Запропоновано шляхи корекції виявлених порушень метаболічного контролю вагітності.

Ключові слова: вагітність, харчування, метаболічні маркери, стан плода, корекція.

*«Лише після того,
як буде розгадано чинники, що
лежать в основі недоношеності,
стане можливим здійснити будь-які
розумні спроби попередження цього!»
проф. Істман, 1947 р.*

Успішна вагітність у жінки проходить ризикований шлях від запліднення яйцеклітини і імплантації через тривалий період збільшення плаценти та росту плода і до розродження. Слід зазначити, що доля заплідненої яйцеклітини далеко від безпечної, оскільки 30–50% запліднених яйцеклітин не імплантуються зовсім або гинуть у найближчі терміни після запліднення, а навіть серед успішно імплантованих яйцеклітин кожна п'ята гине до пологів.

У кінцевому результаті це призводить до невтішної демографічної статистики: навіть у розвинених країнах світу близько 10% пологів – передчасні, при цьому у 5% новонароджених маса тіла не відповідає терміну гестації, а 3% дітей мають більше одного вродженого дефекту [3].

На жаль, показники передчасного народження не мають тенденції до зниження у всьому світі, а причини цього залишаються до кінця не вивченими, незважаючи на численні дослідження у даному напрямку. Водночас передчасно народжені діти з низькою масою тіла мають підвищені ризики розвитку багатьох хвороб.

Саме низька маса тіла при народженні – це підвищений ризик виникнення різних захворювань у дорослому віці (порушення функцій нервової системи, метаболізму інсуліну / глюкози, підвищення артеріального тиску тощо).

Останнім часом стає відомою низка доказів того, що недостатнє і неповноцінне харчування матері здатне вплинути на перебіг вагітності, її результати та передчасне завершення.

У «Рекомендаціяx ВООЗ з надання допологової допомоги задля формування позитивного досвіду вагітності» (2017) у якості беззаперечно корисної рекомендації з доведеною ефективністю представлено наступне: «У групах населення, що страждають від недостатнього (за якісним складом та загальною калорійністю) харчування, навчання підвищенню енергетичній цінності щоденного раціону та споживання білка *знижує частоту народження дітей з низькою для гестаційного віку масою тіла.*

...У групах населення, що страждають від недостатнього харчування, прийом збалансованих харчових білково-енергетичних добавок *знижує число мертвонароджень та народження з низькою для гестаційного віку масою тіла.*

...Щоденне вживання внутрішньо препаратів заліза у дозі 30–60 мг та фолієвої кислоти 400 мкг вагітними *дозволяє знизити частоту післяпологового сепсису, передчасних пологів*

та народження дітей з низькою для гестаційного віку масою тіла» [2].

Окрім загальновідомих даних щодо ролі харчового раціону у формуванні плода, плаценти та стану новонародженого, існують ще так звані сигнали-регулятори метаболізму вагітної та плода, серед яких значна роль належить *кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ).*

У вагітних сироватковий КРГ визначається до кінця I триместра і зростає аж до пологів, до рівня, здатного стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему матері. Протягом тривалого терміну гестації плацента також виробляє КРГ-зв'язувальний протеїн (КРГ-ЗП), який інактивує КРГ у материнській циркуляції. Наприкінці вагітності у нормі рівень КРГ-ЗП знижується. Отже, передчасні пологи можуть бути пов'язані не тільки з передчасним підвищенням КРГ у сироватці крові матері, але також і з раннім зниженням рівня КРГ-ЗП [3].

Добре відомим є факт того, що передпологове підвищення кортизолу у надниркових залозах плода є важливим для дозрівання органів плода, особливо легенів і нирок. Водночас на сьогодні доведено, що кортизол впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему плода і екстрагіпоталамічні ділянки мозку, а утворення кортизолу у плода стимулює подальшу продукцію КРГ плацентою. Отже, у людини сироватковий кортизол і КРГ корелюють, а глюкокортикоїди керують продукцією КРГ плаценти напряму, шляхом зв'язку плаценти з гіпофізом і наднирковими залозами плода. Помічено, що у жінок, у яких надалі відбуваються передчасні пологи, у середині вагітності відзначався підвищений рівень КРГ, і темп підвищення КРГ у них значно прискорювався.

Виникає припущення, що події, які відбуваються на ранніх термінах вагітності, визначають час народження, і в цьому берє участь система КРГ–кортизол.

Голодування матері сьогодні розглядається як незалежний фактор ризику настання передчасних пологів. На жаль, у світі є багато регіонів, де ця проблема є досить актуальною, і нашу країну вона не оминула. Наявність військових конфліктів, великої кількості вагітних–переміщених осіб, що виношують дитину в умовах хронічного стресу та недостатнього і неякісного харчування, робить питання передчасного народження дітей з недостатньою масою тіла важливим та гострим.

Так, у дослідженнях на тваринах було встановлено, що грубі порушення харчування на ранніх термінах вагітності провокували прискорене дозрівання гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи плода, при цьому наставали передчасні пологи. Відомо, що голодування, навіть коротке, призводить до підвищення секреції глюкокортикоїдів, а при енергетичному дефіциті з метою зниження маси тіла – змінюється циркадний ритм секреції глюкокортикоїдів. Вагітність водночас асоційована зі станом гіперсекреції інсуліну, з периферійною інсулінорезистентністю і відносною гіпоглікемією, а вагітні є більш чутливими до кетонемії після короткого періоду голодування. І це правильно як для худих, так і для вагітних з ожирінням (Hobel and Culhane, 2003) [5].

Херрманн та співавтори (2001) досліджували КРГ сироватки крові матері при голодуванні у 237 вагітних: жінки, які перебували без їжі 13 год і більше, мали більш високі рівні КРГ у сироватці крові, при цьому був виявлений зворотний лінійний зв'язок між КРГ і терміном гестації під час пологів. Було виявлено, що відсутність їжі протягом 13 год підвищує ризик розвитку передчасних пологів у 3 рази [6].

Отже, встановлено, що голодування і визначений метаболічний маркер ризику передчасних пологів (підвищений рівень КРГ) для вагітних є взаємопов'язаними.

Ще одним відомим *сигналом-регулятором* метаболізму вагітної і плода є *лептин*.

Лептин – це гормон енергетичного гомеостазу та регулятор споживання їжі, що володіє важливими функціями у багатьох процесах репродукції: настанні статевого дозрівання, у чоловічій і жіночій фертильності, у фолікулогенезі в яєчниках, в імплантації яйцеклітини, у зростанні плода та його розвитку.

Лептин сигналізує нервовій системі про критичну кількість запасу жирової тканини, необхідної для секреції ГТРГ і пубертатної активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Саме низькі рівні лептину пов'язані з перериванням вагітності, а вкрай високі його рівні відзначаються під час вагітності, ускладненої цукровим діабетом і прееклампсією.

У людини лептин виробляється в обох частинах плаценти і є важливим елементом метаболізму як матері, так і плода.

Загалом вагітність розглядають як стан гіперлептинемії з лептинрезистентністю. Відомо, що рівень материнського лептину стрімко знижується під час пологів, а концентрація сироваткового лептину корелює з жировою масою матері як протягом вагітності, так і після пологів, що може бути однією з причин високої частоти переносування вагітності у жінок з ожирінням [3].

Помічено, що при великій масі плода визначається вищий рівень лептину, а при багатоплідних вагітностях більший за масо-ростовими показниками близнюк має більш високий рівень циркулюючого лептину. Лептин крові пупкового канатика пов'язаний з довжиною тіла і окружністю голови новонародженого. Доведено, що лептин чинить ендокринну, аутокринну і паракринну дію, виконує важливу функцію у регуляції росту і розвитку плода, тобто є сигналом / маркером цих процесів. Отже, лептин є незалежним прогностичним фактором розміру плода.

Цікавим виявився факт того, що лептин і КРГ проявляють функціональну взаємодію. Так, КРГ виступає у ролі медіатора для анорексигенного ефекту лептину: у мишей введення лептину зменшує споживання їжі і знижує масу тіла, але при одночасному введенні КРГ даний ефект помітно слабшає. Енергетичне обмеження під час вагітності у тварин призводить до збільшення жирової тканини, більш високих концентрацій циркулюючого лептину і більш високого споживання їжі у дитинчат [3, 5].

Також лептин пов'язаний з *інсуліном*, *інсуліноподібним фактором росту (ІПФР)* і *гормоном росту*, які також виступають у ролі *сигналів-регуляторів* метаболізму вагітної і плода.

Затримка росту плода при енергетичному обмеженні є результатом порушення контролю розподілу кисню й енергетичних молекул між матір'ю і плодом. Доступ плода до кисню і енергетичних молекул визначається можливостями судин плаценти (так звана обмінна поверхня).

Система ІПФР (інсулін, ГР- та ІПФР-зв'язані протеїни) є критичною ланкою у процесах росту і розвитку плода. На пізніх термінах гестації основним фактором росту плода виступає ІПФР-1, що продукується печінкою й іншими тканинами плода, головним же ембріональним фактором росту є ІПФР-2. Відомо, що ІПФР-1 корелює з розміром плода та плаценти, а гіпоксія спричинює підвищення ІПФР-зв'язаного протеїну-1 у плода, знижуючи доступність ІПФР, порушуючи таким чином його збільшення [3, 6].

У якості наступного *енергетичного регулятора вагітності* в організмі людини виступає *L-карнітин*.

Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин. Зі збільшенням терміну гестації у плаценті зростає кількість мітохондрій, що приводить до збільшення вкладу електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти у процеси генерації АФК (активних форм кисню).

Плацента є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. При недостатній функції L-карнітину виснажуються окремі ланки антиоксидантного захисту, що провокує розвиток системного окиснювального стресу організму. Так, при прееклампсії, гестаційному цукровому діабеті та ожирінні відзначено надмірне утворення активних форм кисню і посилення окиснювального стресу. Як наслідок цих процесів – розвиток плацентарної недостатності і невиношування вагітності.

Як відомо, через плаценту до плода надходять всі життєво необхідні для його розвитку поживні речовини (глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, мікроелементи, вітаміни). Карнітин надходить до плода з кровотоку матері через плаценту активним транспортом за участю іонів натрію. При цьому концентрація карнітину у крові плода вища, ніж у крові матері.

У сучасному світі у результаті дії багатьох факторів серед вагітних все більше діагностують симптоми плацентарної дисфункції (ПД). Неповноцінне функціонування плаценти призводить до небажаних наслідків для плода, починаючи від розвитку синдрому затримки росту плода (СЗРП) і закінчуючи низкою захворювань [1, 4].

L-карнітин є головним кофактором обміну жирних кислот (ЖК) у клітинах, оскільки відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот до мітохондрій, де відбувається їхнє бета-окиснення до ацетил-CoA з наступним утворенням АТФ (1 молекула ЖК дає від 128 до 164 молекул АТФ).

Окрім зазначених функцій, L-карнітин:

- виводить з цитоплазми клітин метаболіти і токсичні речовини;
- покращує метаболічні процеси;
- чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію;
- підвищує працездатність, прискорює ріст;
- сприяє збільшенню м'язової маси і зниженню кількості жиру в адипоцитах та нормалізації основного обміну при гіпертиреозі;
- зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження;
- підвищує концентрацію уваги.

При інтенсивному фізичному навантаженні і заняттях спортом карнітин збільшує витривалість, підвищує поріг больової чутливості м'язів, оптимізує роботу скелетних м'язів та серцевого м'яза, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню інфарктної зони, стимулює клітинний імунітет.

L-карнітин є фізіологічною речовиною для організму людини, він синтезується в організмі у печінці, нирках і мозковій тканині. Ендогенний синтез L-карнітину забезпечує лише 10–25% добової потреби, решту організм повинен отримувати із зовнішніх джерел – з їжею (яловичина, м'ясо качки, свинина, молочнокислі продукти, вершки) або ліками. У разі порушення балансу між постачанням L-карнітину ззовні та його потребою формується вторинна *карнітинова недостатність*, яка проявляється порушеннями в енергетичному обміні та клітинному метаболізмі в цілому.

Основні ознаки дефіциту L-карнітину:

- швидка стомлюваність;
- знижена працездатність, астенія;
- м'язова слабкість, гіпотонія і гіпотрофія;
- зниження фізичної, психомоторної і розумової активності;
- сонливість або дратівливість;
- порушення функції серця і печінки;
- жирова дегенерація тканин;
- зниження імунітету;
- часті інфекційні захворювання.

Останніми роками з'явилась нова інформація щодо ролі L-карнітину при заплідненні. З'ясувалось, що проникнувши при заплідненні зі сперматозоїду до яйцеклітини, карнітин активує в ній генетичні механізми синтезу власного карнітину, у міру накопичення якого починають працювати ферментні системи життєзабезпечення зародка, запускаючи про-

цес його росту. У ході розвитку плода новоутворені клітини, у тому числі і нервові, мають можливість синтезувати свій карнітин, який вони виробляють (під генетичним контролем) протягом усього свого життя у кількостях, необхідних для виконання своїх функцій, підтриманні метаболічних процесів на даному рівні розвитку тканини і її збереження [1].

Щодо ролі L-карнітину для розвитку плода відомо наступне: у збідненому киснем і глюкозою середовищі, в якому розвивається плід, енергетичні можливості гліколізу обмежені, і основним джерелом матеріалу слугують жирні кислоти. Жирнокислотний тип метаболізму здатний функціонувати при низькому напруженні кисню у тканинах, що попереджає розвиток біоенергетичної гіпоксії, але вимагає великої кількості карнітину. Тому синтез карнітину в організмі плода та його постачання до організму матері повинні відбуватися у зростаючій прогресії, у міру зростання і розвитку, у тісному взаємозв'язку з розвитком залоз внутрішньої секреції.

Наслідками недостатності карнітину в організмі матері у період вагітності для дітей першого року життя можуть стати:

- гіпотрофія і недоношеність;
- гіпербілірубінемія новонароджених;
- серцево-легенева недостатність;
- перинатальна енцефалопатія з синдромами м'язової дистонії, гіпотонії і м'язовим гіпертонусом;
- вегетативні дисфункції (відрижка, порушення терморегуляції, сну);
- підвищена нервово-рефлекторна збудливість і судомні стани;
- хронічні розлади харчування (як з дефіцитом, так і з надмірною масою тіла) у дитячому віці;
- затримка рухового і психічного розвитку [1, 4].

Питання матери как индикатор метаболіческого контролю беременности

И.А. Жабченко, С.В. Тертычная-Телюк, О.Р. Сюдмак

В статье приведены современные данные о влиянии питания матери на течение и исход беременности. Отмечено негативное влияние как недостаточного, так и чрезмерного питания на течение беременности и здоровье потомства. Определены роль ряда метаболіческих маркеров при наступлении родов и степень зрелости плода. Предложены пути коррекции выявленных нарушений метаболіческого контроля беременности.

Ключевые слова: беременность, питание, метаболіческие маркеры, состояние плода, коррекция.

Добова потреба в L-карнітині становить для дорослих 200–500 мг на добу, при підвищеній потребі – до 2 г на добу, у період вагітності і лактації потреба зростає у 4–20 разів (2–6 г/добу).

Корекцію карнітинової недостатності слід проводити медикаментозно, застосовуючи препарат Алміба (Гранд Медікал Груп АГ, Швейцарія), 1 флакон орального розчину якого містить 1 г левокарнітину. Початкова доза для вагітної – 1 флакон/добу, звичайна доза для дорослого – 1–3 г/добу. Середній курс лікування становить 1–3 міс.

ВИСНОВКИ

Стан харчування матері впливає на перебіг та результат вагітності.

Як недостатнє (голодування), так і надмірне (ожиріння) харчування може негативно вплинути на перебіг вагітності та здоров'я потомства.

Метаболічні маркери (КРГ, лептин, ПРГ, ППФР-1, -2) впливають на час настання пологів і ступінь зрілості плода.

Система ППФР відіграє головну роль у зростанні плода протягом вагітності.

Плацентарний гормон росту (ПРГ) впливає на материнсько-плацентарну взаємодію та регулюється глюкозою сироватки крові матері.

Лептин відіграє роль основного регулятора надходження їжі, є гормоном енергетичного гомеостазу.

L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин.

Корекція харчування, повноцінне отримання L-карнітину як речовини, що нормалізує енергообмін в організмі матері і плода, дає змогу попередити настання передчасних пологів та ЗВУРП.

Mother's nutrition as an indicator of metabolic control of pregnancy

I.A. Zhabchenko, S.V. Tertychnaya-Telyuk, O.R. Sydmac

The article provides current data on the effect of maternal nutrition on the course and outcome of pregnancy. The negative impact of both undernutrition and overnutrition on the course of pregnancy and the health of offspring was noted. The role of a number of metabolic markers at the onset of labor and the degree of maturity of the fetus. The ways of correction of revealed violations of metabolic control of pregnancy are proposed.

Key words: pregnancy, nutrition, metabolic markers, fetal status, correction.

Сведения об авторах

Жабченко Ирина Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-90-81

Orcid ID 0000-0001-5622-5813

Тертычная-Телюк Светлана Викторовна – ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32. E-mail: svetlana.tertychnaya@gmail.com

Orcid ID 0000-0001-6759-7604

Сюдмак Ольга Романовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (093) 698-72-88

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Насырова Л.В. Оптимизация лечения синдрома задержки роста плода. – М., 2008. – 28 с.
2. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней / Под ред. М.Л. Пауэра, Дж. Шулькина / Cambridge University Press, 2005. – М., «Трида-Х», 2010. – 264 с.
4. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the

- quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial / Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. – Sep; 180:148-52.
5. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery / Siega-Riz A.M., Herrmann T.S., Savitz D.A.,

- Thorp J.M. // Am.J.Epidemiol. – 2003. – Vol. 153. – P. 647–652.
6. Prolonged periods without food intake during pregnancy increase risk for elevated maternal corticotropin-releasing hormone concentrations / Herrmann T.S., Siega-Riz A.M., Hobel C.J. et al. // Am.J.Obstet.Gynecol. – 2001. – Vol. 18. – P. 403–412.

Статья поступила в редакцию 13.02.2019