

# ПРОФИЛАКТИКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Проживание в больших городах, экологически неблагоприятный фон, курение во время беременности ассоциированы с увеличением числа таких осложнений, как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, мертворождение и низкий вес при рождении. Патогенетические механизмы данных осложнений включают в себя оксидативный стресс, борьба с которым возможна путем введения в ежедневный рацион беременной женщины витаминных добавок, обладающих антиоксидантным действием. Курильщики имеют более низкий уровень содержания в сыворотке крови таких важных антиоксидантов, как витамины Е, С и омега-3 жирные кислоты. Добавка витаминных комплексов, содержащих омега-3 жирные кислоты, у беременных, проживающих в больших мегаполисах, неблагоприятных экологических регионах и/или злоупотребляющих табакокурением, несет профилактический эффект и может снижать риск реализации преждевременных родов и задержки роста плода среди данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, омега-3 жирные кислоты, витаминные добавки, курение, преждевременные роды, злоупотребление табаком.

N.A. LOMOVA, Z.V. KHACHATRYAN, D.A. MANTROVA, A.A. KHACHATURYAN, N.E. KAN, V.L. TYUTYUNNIK

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

PREVENTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN PREGNANCY

Living in large cities, environmentally unfriendly background, smoking during pregnancy are associated with increasing number of complications, such as premature birth, intrauterine growth restriction, stillbirth and low birth weight. Pathogenetic mechanisms of these complications include oxidative stress, which can be combated by adding vitamin supplements with antioxidant activity to the daily routine of a pregnant woman. Smokers have a lower serum level of such important antioxidants as vitamins E, C and omega-3 fatty acids. The additional intake of vitamin complexes containing omega-3 fatty acids by pregnant women living in large megacities, adverse ecological regions and/or abusing smoking, has a preventive effect and can reduce the risk of premature delivery and fetal growth restriction among this cohort of patients.

**Keywords:** fetal growth restriction, omega-3 fatty acids, vitamin supplements, smoking, premature birth, tobacco abuse.

Проживание в больших городах, экологически неблагоприятный фон, курение во время беременности ассоциированы с увеличением числа таких осложнений, как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, мертворождение и низкий вес детей при рождении. Патогенетические механизмы данных осложнений включают в себя развитие оксидативного стресса, борьба с которым возможна путем введения в ежедневный рацион беременной женщины витаминных добавок, обладающих антиоксидантным действием [1, 2].

При нормальном функционировании клетки скорости образования и удаления активных форм кислорода (АФК) относительно постоянны. Механизм поддержания окислительно-восстановительного баланса основан на запуске сигнального каскада, чувствительного к АФК, что приводит к увеличению экспрессии антиоксидантных ферментов. Запуск окислительно-восстановительной сигнализации происходит при нарушении баланса либо при нарушении концентрации АФК. Если первое увеличение АФК относительно мало, клетка компенсирует его и возвращает систему в прежнее сбалансированное состояние. Хронический метаболический сдвиг в результате устойчивого дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами называется

окислительным стрессом [2]. Он сопровождается более сотни заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет и др.), являясь одним из факторов старения. «Плацентарный» оксидативный стресс вносит вклад во многие осложнения беременности, включая самопроизвольный аборт, преэклампсию и преждевременные роды [1–3]. Общеизвестно, что АФК могут индуцировать спектр изменений, следующих от гомеостатической индукции ферментов к апоптотической клеточной гибели. Нарушение баланса между системами генерации АФК, локализованными преимущественно во внутренней мембране и матриксе митохондрий, и защитными антиоксидантными системами приводит к хроническому повышению уровня АФК в клетках и тканях. Долговременное воздействие АФК на клетки и ткани организма приводит к нарушению тканевого гомеостаза, дисфункции тканей и органов, системным нарушениям на уровне целого организма [2].

Омега-3 жирные кислоты представляют собой полиненасыщенные жирные кислоты, которые играют важную роль в антиоксидантной защите организма. Потребление в составе витаминных добавок дополнительного количества жирных кислот омега-3 вызывает кардиопротекторный эффект, является безопасным и практически не несет побочных эффектов [4].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), принадлежащие к числу незаменимых факторов питания, стали предметом значительного внимания исследователей и специалистов как в нашей стране, так и за рубежом. За последние два десятилетия были накоплены данные, указывающие на важную роль этих соединений в нормальном развитии и поддержании баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме. В клетках и тканях ПНЖК встречаются не в свободном состоянии, а в ковалентно связанной форме в составе липидов различных классов: триацилглицеролов (триглицеридов), фосфоглицеридов (фосфолипидов), кардиолипина, сфинголипидов, эфиров стеролов и жирных кислот (например, эфиры холестерина, восков). Являясь компонентами липидов, ПНЖК выполняют ряд важных функций. ПНЖК в составе фосфолипидов и других сложных липидов выполняют важную пластическую функцию, входя в состав биомембран. ПНЖК длиной 20 углеродных атомов (эйкозаноовые) служат предшественниками семейств регуляторных веществ – эйкозаноидов, к которым относятся простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Способность синтезировать некоторые ПНЖК, состоящие из 18 углеродных атомов и содержащие две и три двойные связи, клетки животных и человека утратили. Эти ПНЖК – линолевая (18:2) и  $\alpha$ -линоленовая (18:3) являются поэтому незаменимыми или эссенциальными для человека и должны поступать с пищей, поскольку именно эти ПНЖК являются пред-

шественниками двух больших семейств длинноцепочечных ПНЖК (ДЦ ПНЖК)  $\omega$ -6 (линолевая) и  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -линоленовая кислота), выполняющих в организме очень важные функции – пластическую и регуляторную.

Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма. Омега-3 ПНЖК формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов, нарушения сердечного ритма.

Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей (головного мозга, зрительного анализатора и др.). ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте. ЭПК способствует нормализации состояния при гиперлипотеинемиях, гипертонической болезни, склонности к тромбозам, сахаром диабете, бронхиальной астме, кожных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях. ДГК в первую очередь накапливается в мембранных структурах головного мозга и репродуктивной системы.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru

Образующийся из омега-3 ПНЖК простаглицлин 3 (ПЦ3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление, тромбоксан 3 (ТК3) – выраженный антиагрегационный эффект, лейкотриен 5 серии (ЛТ5) – выраженный противовоспалительный эффект. Таким образом, эйкозаноиды, синтезируемые из омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов [5].

Результаты большого числа исследований, проведенных на протяжении последних двадцати лет, дают основание применять омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики таких патологических состояний у беременных, как привычное невынашивание, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, в лечении послеродовых депрессий [4, 6].

***Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин влияют на внутриматочный рост плода за счет уменьшения способности гемоглобина к доставке кислорода либо вследствие спазма маточных артерий и нарушений в связи с этим плацентарной перфузии. Вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода***

Курильщики имеют более низкий уровень содержания в сыворотке крови таких важных антиоксидантов, как витамины Е, С и омега-3 жирные кислоты, поскольку курение оказывает ингибирующее действие на метаболизм, биодоступность и абсорбцию омега-3 жирных кислот [7, 8]. На сегодняшний день доказана роль курения во время беременности в реализации различных ее осложнений, а также низкий вес детей при рождении и более высокий уровень перинатальной смертности [9]. Несмотря на это, от 5–25% женщин во всем мире продолжают курить во время беременности.

Диагноз фетального табачного синдрома можно поставить в следующих случаях: курение 5 сигарет в день и более в течение беременности; артериальная гипертензия во время беременности (диагноз «преэклампсия» был исключен); симметричное замедление роста плода в 37 нед. (масса тела при рождении менее 2500 г, индекс отношения массы (г) к длине (см) – более 2,32), исключены врожденные аномалии развития, инфекции. Исследование, проведенное в Норвегии S. Nilsen и соавт. (1984), показало, что у женщин, выкуривающих более 10 сигарет в день, рождаются дети с массой тела в среднем на 327 г меньше и длиной на 1,2 см меньше, чем у некурящих. Оказалось, что курение оказывает влияние на массу плаценты, уменьшая ее в среднем на 52 г. Развитие плода у курящих матерей снижено и по многим другим параметрам (длина тела, окружность головы и грудной клетки). Анализ материалов, полученных в канадском городе Онтарио, показал, что число новорожденных с массой тела менее 2500 г было больше на 52% у женщин,

куривших менее 1 пачки сигарет в день, и на 130% у женщин, куривших 1 пачку и более в день, по сравнению с некурящими женщинами. По разным данным, у курящих женщин недоношенные дети рождаются в 6,5–33,5% случаев, в то время как у некурящих – всего в 0,8–11,2% случаев. Данные J. King и соавт. (1984) убедительно доказали, что у курящих женщин в 2,2 раза чаще рождаются дети массой тела менее 2500 г. В целом масса тела детей, рожденных от курящих матерей, на 150–350 г меньше массы тела детей, рожденных от некурящих матерей.

Исследование воздействия витаминных добавок, содержащих в своем составе омега-3 жирные кислоты, на исходы беременности в группе женщин, проживающих в больших мегаполисах, неблагоприятных экологических регионах и/или продолжающих курить в период гестации, является перспективным [10, 11].

Нами были обследованы 58 беременных женщин на сроке гестации 22–36,6 нед. в возрасте от 19 до 40 лет с самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами в анамнезе. Критерии исключения составляли врожденные пороки развития плода, потребление рыбьего жира ( $\geq 500$  мг/сут) за месяц до регистрации, использование антикоагулянтов, хроническая артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, эпилепсия, заболевания щитовидной железы, ИЦН. Принимая во внимание ПР в анамнезе у включенных в исследование беременных, все они получали терапию прогестероном до 36 недель гестации. Все беременные получали витаминную добавку, содержащую омега-3 (1200 мг эйкозапентаеновой кислоты и 800 мг докозагексаеновой кислоты): в общей сложности 2000 мг омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ежедневно.

У всех пациенток, включенных в исследование, в обязательном порядке уточнялся их статус курения в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет. В последующем все беременные были разделены на две подгруппы – курильщиков и некурящих. Количество курящих составило 19% (n = 11).

В результате нашего исследования когорты беременных группы высокого риска реализации преждевременных родов дополнительный прием витаминных добавок с омега-3 жирными кислотами (2000 мг) был ассоциирован со снижением числа преждевременных родов и задержки роста плода у курящих матерей. Можно предположить, что механизм действия омега-3 жирных кислот среди курящих беременных заключался в изменении баланса простагландинов PGE2 и PGF2 $\alpha$  и простаглицлина (PGI2). Снижение уровня омега-3 жирных кислот ведет к повышению синтеза простагландинов PGE2 и PGF2 $\alpha$ , которые и являются триггерными факторами маточной активности [11, 12].

Имеются данные о том, что курение во время беременности отрицательно влияет также на состояние периферического кровообращения у женщин и способствует уменьшению респираторных движений плода. Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин влияют на внутриматочный рост плода за счет уменьшения способности гемоглобина к доставке кислорода либо вслед-

ствие плазматочных артерий и нарушений в связи с этим плацентарной перфузии. Вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода, обусловленной оксидом углерода, который свободно через плаценту матери проникает в кровь плода, связывает гемоглобин и образует карбоксигемоглобин. Концентрация карбоксигемоглобина в крови плода в среднем на 10–15% превышает его содержание в крови матери, что в первую очередь приводит к снижению парциального давления кислорода в артериальной крови плода, в среднем на 33,8%, и к росту насыщения артериальной крови углекислым газом, в среднем на 15,7%. Снижение массы плода у курящих матерей может быть связано с хронической гипоксией тканей плода, вызванной карбоксигемоглобином. Окислительный стресс, вызванный токсичным действием сигаретного дыма на организм беременной женщины и плода, нивелируется антиоксидантным эффектом витаминных добавок, включающих омега-3 жирные кислоты [12, 13]. Так

как курение во время беременности приводит к колоссальному снижению уровня омега-3 жирных кислот в сыворотке, введение витаминных добавок, усиленных данным компонентом, на небольшой выборке курящих матерей в нашем исследовании позволило получить достоверные результаты.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ежедневная добавка омега-3 жирных кислот у беременных женщин, страдающих табакокурением, может способствовать снижению риска реализации преждевременных родов и задержки роста плода. Однако, несмотря на возросшие за последнее время возможности фармакологии, очевидным остается тот факт, что курение и планирование беременности – несовместимые вещи. Оба будущих родителя должны отказаться от негативной привычки как можно раньше.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П. Влияние пренатальной экспозиции бензапирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. *Акушерство и гинекология*, 2016, 7: 68-78. / Kazantseva EV, Dolgushina NV, Donnikov AE, Bednyagin LA, Baranova EE, Tereshkov PP. Effect of prenatal exposure of benzapyrene, styrene and formaldehyde on birth weight, depending on the polymorphisms of the detoxification genes. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 7: 68-78.
2. Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Суханова Ю.А., Володина М.А., Тарасова Н.В., Цвиркун Д.В., Меджидова М.К., Арушанова А.Г. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*, 2017, 4: 62-67. / Vysokikh MYu, Tyutyunnik VL, Kan NE, Kurchakova TA, Sukhanova YuA, Volodina MA, Tarasova NV, Tsvirkun DV, Medzhidova MK, Arushanova AG. Diagnostic significance of measurement of concentration of malonic dialdehyde and catalase activity in premature birth. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 4: 62-67.
3. Curtin SC, Matthews TJ. Smoking Prevalence and Cessation Before and During Pregnancy: Data From the Birth Certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep*, 2016, 65: 1-14.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Серов В.Н. О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2014, 4(45): 28–36. / Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Serov VN. On the preventive, curative and excessive dose of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the pregravid period, during pregnancy and lactation. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 4 (45): 28-36
5. Saccone G, Berghella V. Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213: 135-40.
6. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198: 40-6.
7. Rabinovitz S. Effects of omega-3 fatty acids on tobacco craving in cigarette smokers: A double blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Psychopharmacol*, 2014, 28: 804-9.
8. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 234-42.
9. Freeman MP, Cohen LS, Mcinerney K. Omega-3 Fatty acids and gestational length in a high-risk psychiatric population due to psychiatric morbidity and medication exposure during pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34: 627-32.
10. Saccone G, Berghella V. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015, 125: 663-72.
11. Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, Ramakrishnan U. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26(Suppl 1): 91-107.
12. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90: 825-38.
13. Abramovici A, Gandlely RE, Clifton RG, et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *Bjog*, 2015, 122: 1740-7.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ломова Наталья Анатольевна** – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Хачатрян Зарине Варужановна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Мантрова Диана Алексеевна** – аспирант акушерского отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Хачатурян Анюта Ашотовна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Кан Наталья Енкыновна** – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Тютюнник Виктор Леонидович** – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России