Внутриутробное голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений

Е.В. Могучая, О.П. Ротарь, А.О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Могучая Е.В. — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Ротарь О.П. — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–37–33. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Конради Александра Олеговна).

Резюме

В обзоре представлены данные исследований, касающихся отдаленных последствий голода, перенесенного во внутриутробном периоде с позиций сердечно-сосудистого риска. Приводятся описание и результаты наблюдения за основными популяциями лиц, рожденных в период голода вследствие войны и стихийных бедствий.

Ключевые слова: голод, задержка внутриутробного развития, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Intrauterine undernutrition and hypertension and cardiovascular risk

E.V. Moguchaya, O.P. Rotar, A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–37–33. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Hypertension, the Deputy Research Director of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The paper reviews the data of observational studies concerning effects of famine during untrauterine development and long-term outcome and cardiovascular risk. The overview and results of the major cohorts of subjects born during famine due to wars and other historical events are described.

Key words: famine, untrauterine growth retardation, hypertension, cardiovascular risk.

Статья поступила в редакцию: 20.09.13. и принята к печати: 01.10.13.

Введение

За последние два десятилетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что риск хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, сахарный диабет (СД), шизофрения и многие другие, определяется не только генетическими факторами

и образом жизни, но в большой степени зависит от условий существования плода и так называемого «внутриутробного программирования» [1, 2]. Одним из важнейших факторов, определяющих риск хронических заболеваний, является питание матери во время беременности. Наиболее хорошо изученным фактором, в той или иной степени сказываю-

щется на риске патологии плода и последующем риске заболеваний взрослых, является голодание матери во время беременности. При этом сегодня четко показано, что риск развития той или иной патологии во взрослом возрасте зависит от триместра, в котором во время беременности плод находился в условиях голодания.

Голодание беременной женщины сказывается на размере плаценты и размерах самого плода. Классические исследования Barker (1990) показали, что если голоданию была подвергнута женщина в первом триместре беременности, то во взрослом возрасте у ребенка наблюдается незначительное увеличение риска артериальной гипертензии (АГ), если во втором триместре, то резкое повышение риска АГ и СД, если в третьем триместре, то наряду с АГ, повышается риск гиперлипидемии и уровень фибриногена [3]. Эти данные послужили основой для формирования гипотезы «фетального программирования» патологии взрослых, основанной на эпигенетических влияниях [2–4].

Наиболее ценную информацию об эффектах питания во время беременности на здоровье рожденных детей и взрослых в отдаленном периоде можно получить при изучении заболеваемости среди когорт лиц, рожденных в периоды стихийных бедствий и войн, когда голоданию были подвержены целые города, местности, регионы и даже страны. Преимуществами таких исследований является наличие принципиальной возможности такого рода исторически сложившегося «эксперимента», достаточная однородность самого воздействующего фактора и его четкие временные границы, так как в большинстве случаев прекращение военных действий или иного фактора приводило к достаточно быстрому и примерно равному для всех участников восстановлению рациона питания. Недостатками всех подобных когорт является отсутствие стандартизации условий и образа жизни после воздействия экстремального фактора, трудности в сборе той или иной информации вследствие отдаленности по времени, что особенно справедливо для данных о массе тела при рождении, показателях развития в раннем детстве и так далее. В подобных исследованиях также не всегда точно можно оценить продолжительность начала и окончания голодания по отношению к сроку беременности.

Среди публикуемых данных о роли внутриутробного голодания в развитии АГ и патологии ССЗ у взрослых наиболее известны исследования популяции семей, переживших так называемую Голландскую голодную зиму (1944–1945), исследования жителей блокадного Ленинграда, исследова-

ния последствий голодных лет в Китае, голодание в Африке во время военного конфликта в Нигерии и другие.

В настоящем обзоре приводятся основные данные о влиянии перенесенного голодания во внутриутробном периоде, полученные в ходе изучения состояния здоровья данных популяций.

Голландская зима 1944–1945 годов

Dutch Hunger Winter 1944–1945 годов послужила источником целой серии непрекращающихся публикаций в отношении наблюдения за семьями людей, находившихся в условиях голода [5–9]. История появления голода в некоторых районах Нидерландов была связана с комплексом причин. В 1944 году войска Альянса сосредоточили силы на севере Голландии и пытались захватить мост в городе Арнем (операция «Маркет Гарден»). Операция оказалась неудачной, тогда голландское правительство с целью поддержки призвало к блокаде железнодорожных поставок боеприпасов для немецкой армии. В ответ Германия закрыла поставки продовольствия, в начале ноября 1944 года поставки продовольствия по морю были возобновлены, но в силу необычно ранней и холодной зимы они оказались невозможны, так как замерзли все водные пути и каналы. Вследствие этого поставка продуктов питания из аграрных восточных районов в урбанизированные западные была блокирована. Согласно официальным данным, с октября 1944 года суточный калораж для взрослого населения сократился до 1400 ккал, в ноябре — менее 1000 ккал. С декабря 1944 по апрель 1945 года дневной рацион колебался от 800 до 400 ккал [5]. При этом соотношение белков, жиров и углеводов было практически неизменным. Через 6 месяцев Нидерланды были освобождены и голод прекратился. Исторической особенностью сложившейся ситуации было ее достаточно быстрое разрешение с восстановлением калорийности питания до 2000 ккал уже к июню 1945 года.

Авторами научных исследований для анализа были выбраны только те дети, которые подвергались внутриутробному голоданию (ограничение менее 1000 ккал в сутки) не менее чем на протяжении 13 недель гестации. Таким образом, были отобраны дети, рожденные в период с 7 января по 8 декабря 1945 года. Далее они были разделены на три группы в зависимости от того, на каком сроке беременности их матери испытывали голод. Данное исследование располагает чрезвычайно важными данными об антропометрических показателях при рождении, а также массе тела матери накануне родов.

Благодаря исследованиям по отдаленному наблюдению за лицами, рожденными в период

голодания, были получены данные о связи внутриутробного голодания с развитием инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе, особенно если голодание наблюдалось в поздний период гестации [6–8]. При этом голодание матери в более ранние сроки приводило к формированию у родившегося ребенка в отдаленном периоде атерогенного липидного профиля [7], а среди женщин — к более высокой распространенности ожирения [8]. При проведении контрольного обследования детей в возрасте 50 лет распространенность ишемической болезни сердца оказалась выше среди рожденных в период голода в сравнении с контрольной группой (8,8 против 3,2 %), но только среди группы женщин, перенесших голодание на ранних сроках беременности. При этом сердечно-сосудистая смертность, по крайней мере до 50-летнего возраста, не нарастала.

Одним из очень интересных выводов, полученных в ходе анализа когорты рожденных во время Голландской зимы 1944–1945 годов, было то, что внутриутробное голодание может сопровождаться нарастанием риска различных заболеваний во взрослом возрасте, что не обязательно сопряжено с низкой массой тела при рождении. Так, низкая масса плода наблюдалась у тех женщин, которые оказались в голодный период на втором и третьем триместрах беременности, а среди тех, кто испытывал голод только в ранние сроки беременности, масса новорожденных была нормальной, однако именно в этой группе наблюдалось максимальное увеличение распространенности ожирения во взрослом возрасте. В связи с этим следует иметь в виду, что низкая масса тела при рождении не является причиной развития заболеваний у взрослых, имеет значение собственно наличие «внутриутробного программирования». Те, кто рождались с низким весом, но не подвергались голоданию в ранние сроки, продолжали жить с низкой массой тела в течение жизни, а основное программирование ожирения, дислипидемии, ССЗ происходило именно в первый триместр беременности. Однако развитие повреждения почек оказалось более типичным для второго триместра. Все это отчасти подтверждает теорию наличия критических периодов развития плода, что легко доказать в эксперименте, но по этическим причинам невозможно воспроизвести на человеке. Интересно, что до сих пор отсутствует понимание того, почему именно ранний период гестации сопровождается столь значимым программированием отдаленных последствий [9].

W.H. Rooij с соавторами (2010) предположили [10], что в первом триместре беременности форми-

руются структуры симпатической нервной системы, и именно в этот период закладываются системы регуляции аппетита, психического здоровья и даже интеллектуальных способностей. Другие исследователи показали, что нарушение роста плаценты ответственно за программирование вследствие ограничения калорий [11, 12]. Наконец, экспериментальные исследования свидетельствуют о роли эпигенетических влияний, метилирования многих генов и их регуляции экспрессии, что отмечается при развитии ооцита и в самом раннем периоде гестации [13, 14].

Исследования жителей блокадного Ленинграда

В истории современной России также имеются отдельные периоды голоданий мирных жителей во время военных действий, среди которых, безусловно, наиболее ярким и трагическим событием стала Блокада Ленинграда во время Второй мировой войны. Замкнутая немецкими войсками блокада города привела к тому, что с 8 сентября 1941 года по 27 января 1944 года поступление продуктов в город было затруднено или остановлено суммарно на протяжении 872 дней. Из 2,4 миллиона населения умерло по различным оценкам от 750 тысяч до 1 миллиона жителей, преимущественно по причине голода [15]. Средний рацион жителей города в период первой блокадной зимы составлял всего 300 ккал и практически не содержал белка. Данные тех лет свидетельствовали о снижении массы тела новорожденных на 16–18 % [16]. Популяция жителей блокадного Ленинграда (ЖБЛ) благодаря своей многочисленности и уникальности исторической ситуации не раз привлекала внимание эпидемиологов не только России, но и других стран в отношении изучения отдаленных последствий на заболеваемость и смертность. Однако лишь немногие из исследований касались проблемы внутриутробного голодания [16, 17]. В проспективном исследовании Søren P. с соавторами (2004) обследовано 3905 мужчин, рожденных в 1916–1935 годы, среди них 1729 женщин, рожденных в 1910–1940 годы [16]. Около трети из обследованных перенесли Блокаду Ленинграда. Обследование включало первичный скрининг в период с 1975 по 1977 год, оценку сердечно-сосудистого риска в 1980–1982 годы и наблюдение за смертностью до 2005 года. Среди основных данных этого исследования следует отметить следующее: перенесшие Блокаду Ленинграда имели более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (АД) и смертности от ишемической болезни сердца и острых нарушений

мозгового кровообращения, при этом повышенная смертность была обусловлена повышенным АД, а не другими социальными и биологическими факторами. Голодание в подростковом возрасте (9–15 лет) более значимо ассоциировано с повышенным АД и инсультом, чем в другом возрасте. Повышенная смертность от ишемической болезни сердца и цереброваскулярных событий наблюдалась только у мужчин, перенесших блокаду в возрасте 6–8 и 9–15 лет. У женщин, перенесших блокаду, отмечен более высокий риск смерти по причине рака молочной железы по сравнению с контрольной группой (смертность рака простаты у блокадников незначимо выше).

В другом исследовании Stanner S.A. с соавторами (1997), проведенным совместно с учеными из Института Акушерства и гинекологии РАМН, уже изучались лица, перенесшие голодание во внутриутробном периоде (всего 169 человек) [17]. При этом не было выявлено влияния внутриутробного голодания на сердечно-сосудистый риск. Группа внутриутробного голодания не отличалась от контрольной группы ни по показателям углеводного и липидного обмена, ни по уровню пульсового давления, ни по уровню факторов свертывания.

Данные, полученные при изучении когорты лиц, переживших Блокаду Ленинграда, послужили одним из оснований разработки гипотезы несоответствия (miss-match). Она заключается в том, что негативное влияние ограничения калорий внутриутробно сказывается в большей степени на тех индивидуумах, у которых в дальнейшем имеется избыток поступления питательных веществ. Как во время Голландской зимы, так и во время Блокады Ленинграда беременные женщины испытывали существенное ограничение калорий (более значимое в Блокадном Ленинграде). Однако быстрое восстановление рациона питания в Голландии существенно отличалось от ситуации в бывшем СССР, когда продолжительность голода была больше, а восстановление нормального питания происходило крайне медленно с сохранением картошек в течение долгих месяцев после снятия Блокады. Эти различия в скорости и качестве восстановления питания и питания в раннем детстве считаются сегодня важнейшим объяснением отсутствия параллелизма в данных, полученных в обеих когортах. По результатам обследования когорты ЖБЛ, к сожалению, нельзя получить информацию о влиянии сроков гестации и массы при рождении на отдаленные последствия, так как достаточные объективные базы данных отсутствуют или информация не может быть подвергнута систематическому анализу.

Голод в Китае 1959–1961 годов

Великий Китайский голод обычно датируют 1959–1961 годами. Голод отмечался во всех провинциях Китая, но его продолжительность и сроки наступления различались. В большинстве регионов самыми голодными годами были 1959 и 1960, но в некоторых провинциях пик пришелся на начало 1961 года (Сихуан). Эти голодные годы по самым скромным подсчетам унесли 30 миллионов жизней, а также ответственны за 33 миллиона нерожденных детей, что является самым большим историческим примером голодания народов, малоизвестным в Европе до 80-х годов прошлого столетия. Голод в Китае наступил вследствие нерациональной аграрной политики тех лет, продолжался долго и повсеместно, наслонился на уже существующее недостаточное питание практически по всей стране и характеризовался крайне медленным восстановлением питания.

В отличие от данных изучения лиц, перенесших Голландскую зиму, в Китае, так же как и в когорте лиц, переживших Блокаду Ленинграда, недоступны данные о точном периоде беременности и голодании матерей и сроках рождения детей, однако полученные результаты также свидетельствуют о том, что первый триместр беременности является наиболее уязвимым. Однако в целом данные об отдаленных последствиях этого трагического для Китая периода свидетельствуют о том, что ожирение в большей степени ассоциировано с голодом в первые три года жизни, равно как и АГ, тогда как у лиц, испытывавших голод внутриутробно, напротив, наблюдался низкий индекс массы тела. Не исключено, что «программирование» плода может существенно зависеть и от генетической предрасположенности, равно как и от предшествовавших беременности факторов [18].

Голод во время гражданской войны в Нигерии

Африка по-прежнему остается континентом, где недостаточное питание во время беременности широко распространено, однако в этой популяции было проведено лишь одно исследование, касающееся влияния голода на риск АГ и СД, через 40 лет после воздействия данного фактора в Биафре во время гражданской войны 1967–1970 годов. Анализу подверглась когорта, включавшая 1339 человек (этническая группа Игбо), рожденных во время и после гражданской войны. Начало войны 6 июля 1967 года было связано с провозглашением независимости республики Биафра. В результате большая группа лиц была изолирована в анклав, поступление туда пищи было практически полностью прекращено. Один из 3 миллионов игбов

погибли в ходе этой войны, при этом 90 % именно вследствие голода. Отдаленное наблюдение и обследование лиц, подвергшихся голоду, было проведено в 2009 году [19].

В этом исследовании было подтверждено, что питание плода и ребенка первых месяцев жизни в африканской популяции связано с риском развития АГ и нарушения толерантности к глюкозе. В группе лиц, подвергшихся воздействию голода, выявлены более высокие уровни АД (выше на 7 мм рт. ст. для систолического АД и на 5 мм рт. ст. для диастолического АД), увеличение окружности талии на 3 см, уровня глюкозы на 0,3 ммоль/л и повышение риска АГ в 2,9 раза. К сожалению, в связи с низким уровнем культуры населения и организации медицинской помощи в этом исследовании не удалось разделить группы внутриутробного и постнатального воздействия голода, поскольку лишь 70 % лиц точно могли сообщить месяц своего рождения [19].

Другие исследования

Связь между голодом и отдаленным ростом смертности была замечена достаточно давно. Менее известны, но также опубликованы данные о последствиях голода в Бангладеше 1974–1975 годов. В работе Razzaque A. с соавторами (1990) было показано, что среди детей, рожденных во время голода, наблюдается повышение смертности в отдаленном периоде в возрасте от 2 до 5 лет [20]. В более раннем исследовании голодных лет в Финляндии также наблюдалось увеличение смертности в когорте, но до возраста 17 лет, далее различия по смертности нивелировались [21]. Более того, в Бангладешском исследовании даже наблюдалось снижение смертности в сравнении с контрольной группой, что получило название «перекрест смертности» [20]. Этот «перекрест» объясняется двумя причинами: «эффектом истощения», то есть постепенным снижением видимого влияния фактора на смертность со временем, и «эффектом селекции», то есть естественным убытием из когорты лиц, которые наиболее подвержены негативному влиянию фактора, и накоплением тех, кто имеет те или иные механизмы защиты.

Немаловажные данные о роли задержки внутриутробного развития были получены в ходе анализа отдаленных исходов в шведской когорте жителей города Упсала [22]. Эта когорта включает 14611 лиц, рожденных в университетской клинике Упсалы с 1915 по 1929 год. Анализ частоты инсультов, проведенный в 1970 году, показал, что риск инсульта обратно пропорционален массе тела при рождении.

Заключение

Таким образом, «внутриутробное программирование» имеет большое значение не только для роста и развития плода, но и для развития целого ряда заболеваний в зрелом возрасте. Недостаток питания матери, особенно в первом триместре беременности, может иметь значение для риска развития ожирения, АГ, СД и ряда других заболеваний и в целом приводит к повышению риска сердечно-сосудистой смерти. В основе данного эффекта лежат эпигенетические влияния, в частности эпигенетический импринтинг [23].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31, № 6. — P. 1235–1239.
2. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health // *Nature.* — 2004. — Vol. 430, № 6998. — P. 419–421.
3. Barker D.J. The fetal and infant origins of adult disease // *Br. Med. J.* — 1990. — Vol. 301, № 6761. — P. 1111.
4. Nilsson P.M., Laurent L.E. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 6. — P. 1049–1047.
5. Ravelli A.C.J., van der Meulen J.H.P., Michels R.P.J. et al. Glucose tolerance in adults after in utero exposure to the Dutch Famine // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351, № 9097. — P. 173–177.
6. Roseboom T.J., van der Meulen J.H.P., Osmond C. et al. Lipid profile after prenatal exposure to the Dutch famine 1944–1945 // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72, № 5. — P. 1101–1106.
7. Ravelli A.C.J., van der Meulen J.H.P., Osmond C., Barker D.J., Bleker O.P. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 70, № 5. — P. 811–816.
8. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health // *Early Hum. Dev.* — 2006. — Vol. 82, № 8. — P. 485–491.
9. Abeelen A., Elias S.G., Diederick E. et al. Cardiovascular consequences of famine in the young // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 4. — P. 538–545.
10. De Rooij W.H., Sr, Yonker J.E., Painter R.C., Roseboom T.J. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107, № 39. — P. 16881–16886.
11. Dandrea J. et al. Maternal nutritional manipulation of placental growth and glucose transporter 1 (GLUT-1) abundance in sheep // *Reproduction.* — 2001. — Vol. 122, № 5. — P. 793–800.
12. Desai M., Hales C.N. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* — 1997. — Vol. 72, № 2. — P. 329–348.
13. Oliver M.H., Hawkins P., Harding J.E. Periconceptual undernutrition alters growth trajectory and metabolic and endocrine responses to fasting in late gestation fetal sheep // *Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 57, № 4. — P. 591–598.
14. Bispham J., Gopalakrishnan G.S., Dandrea J. et al. Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the

programming of fetal adipose tissue development // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144, № 8. — P. 3575–3585.

15. Pavlov D. Leningrad 1941: the blockade. — Chicago: University of Chicago Press, 1965. — 186 p.

16. Sparén P., Vågerö D., Shestov D.B. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study // *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 328, № 7430. — P. 11.

17. Stanner S.A., Bulmer K., Andres C. et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // *Br. Med. J.* — 1997. — Vol. 315, № 7119. — P. 1342–1348.

18. Huang C., Zhu Li Z., Wang M., Martorell R. Early life exposure to the 1959–1961 Chinese famine has long-term health consequences // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 10. — P. 1874–1878.

19. Hult M., Tornhammar P., Umda P. et al. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine // *PLoS ONE*. — 2010. — Vol. 5, № 10. — ID: e13582.

20. Razzaque A., Alam N., Wai L., Foster A. Sustained effects of the 1974–75 famine on infant and child mortality in a rural area of Bangladesh // *Popul. Stud. (Camb)*. — 1990. — Vol. 44, № 1. — P. 145–154.

21. Christensen K.K., Vaupel J.W. No increased mortality in later life for cohorts born during famine // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 145, № 11. — P. 987–994.

22. Hyppönen E., Leon D.A., Kenward M.G., Lithell H. Prenatal growth and risk of occlusive and haemorrhagic stroke in Swedish men and women born 191529: historical cohort study // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 323, № 7320. — P. 1033–1034.

23. Szostak-Wegierek D., Szamotulska K. Fetal development and risk of cardiovascular diseases and diabetes type 2 in adult life // *Med. Wieku Rozwoj.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 203–215.