

УДК 616.127.008.331.1:616-056.52-03-053.31

С.В. Кожокарь, Н.Г. Мэтрэгунэ, Л.И. Бикир-Тхорьяк

Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей

Институт Кардиологии Республики Молдова, г. Кишинев

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):24-32; doi 10.15574/SP.2019.100.24

For citation: Cojocar SV, Metregune NG, Bikir-Tkhoryak LI. (2019). Perinatal Programming of Hypertension and Obesity in Children. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 24-32. doi 10.15574/SP.2019.100.24

На сегодня накоплены многочисленные данные о влиянии перинатальных факторов риска на развитие артериальной гипертензии (АГ) и ожирения у детей. Выявление и устранение этих факторов дает возможность предотвращения АГ и ожирения у детей.

Цель: определение роли перинатальных факторов риска на развитие АГ и ожирения у детей в возрасте 10–18 лет.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 218 детей с избыточным весом/ожирением в возрасте 10–18 лет, которые были разделены на две группы в соответствии с параметрами артериального давления: I группа — 108 детей с АГ, II группа — 110 детей с нормальным артериальным давлением. Для выявления перинатальных факторов риска проводили анкетирование матерей.

Результаты. Недоношенные дети и дети с низким весом при рождении по сравнению с детьми, рожденными в срок, имели более высокие показатели индекса массы тела ($31,6 \pm 0,82$ и $31,6 \pm 0,83$ против $28,8 \pm 0,30$), окружности талии ($99,8 \pm 2,42$ против $89,1 \pm 0,87$ см) и систолического артериального давления ($150,1 \pm 5,02$ и $154,5 \pm 4,47$ против $134,6 \pm 2,29$ мм рт. ст.). Более выраженную степень ожирения, в частности абдоминального, а также более высокие цифры систолического артериального давления имели дети, находившиеся на искусственном вскармливании, естественном вскармливании менее 6 месяцев и дети на раннем прикорме. Из материнских факторов риска были выявлены АГ и пассивное курение во время беременности.

Выводы. На развитие АГ и ожирения у детей повлияли такие факторы риска, как АГ у матери, пассивное курение во время беременности, задержка внутриутробного развития, недоношенность, искусственное вскармливание и ранний прикорм на первом году жизни.

Ключевые слова: перинатальные факторы риска, дети, ожирение, артериальная гипертензия.

Perinatal Programming of Hypertension and Obesity in Children

S.V. Cojocar, N.G. Metregune, L.I. Bikir-Tkhoryak

Institute of Cardiology of the Republic of Moldova, Chisinau

Numerous data on the effect of perinatal risk factors on the development of arterial hypertension (AH) and obesity in children have been accumulated. Identification and elimination of these factors makes it possible to prevent hypertension and obesity in children.

Objective: to determine the role of perinatal risk factors for development of hypertension and obesity in children aged 10–18 years.

Materials and methods. The study involved 218 overweight / obese children aged 10–18 years. They were divided into two groups according to blood pressure parameters: Group I — 108 children with hypertension, Group II — 110 children with normal blood pressure. To identify perinatal risk factors, the mothers were surveyed.

Results. Prematurely born and children with low birth weight as compared with children born at term had higher body mass index ($31,6 \pm 0,82$ and $31,6 \pm 0,83$ vs. $28,8 \pm 0,30$), with waist circumference ($99,8 \pm 2,42$ vs. $89,1 \pm 0,87$ cm), and systolic blood pressure ($150,1 \pm 5,02$ and $154,5 \pm 4,47$ vs. $134,6 \pm 2,29$ mm Hg). More pronounced degree of obesity, in particular, abdominal, as well as higher systolic blood pressure was registered in children who were bottle-fed, breast-fed for less than 6 months and in children who received early dietary supplements. Among maternal risk factors, hypertension and passive smoking during pregnancy were identified.

Conclusions. Hypertension and obesity development in children have been influenced by such risk factors as maternal hypertension, passive smoking during pregnancy, intrauterine fetus growth retardation, premature birth, artificial feeding and early feeding in the first year of life.

Key words: perinatal risk factors, children, obesity, arterial hypertension.

Перинатальне програмування артеріальної гіпертензії та ожиріння у дітей

С.В. Кожокарь, Н.Г. Мэтрэгунэ, Л.И. Бикир-Тхорьяк

Институт Кардіології Республіки Молдова, м. Кишинів

На сьогодні накоплені численні дані про вплив перинатальних факторів ризику на розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння у дітей. Виявлення та усунення цих факторів дає можливість запобігання АГ та ожирінню у дітей.

Мета: визначення ролі перинатальних факторів ризику на розвиток АГ та ожиріння у дітей віком 10–18 років.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 218 дітей з надмірною вагою /ожирінням віком 10–18 років, які були розподілені на дві групи відповідно до параметрів артеріального тиску: I група — 108 дітей з АГ, II група — 110 дітей з нормальним артеріальним тиском. Для виявлення перинатальних факторів ризику проводили анкетування матерів.

Результати. Недоношені діти та діти з низькою вагою при народженні порівняно з дітьми, народженими у термін, мали вищі показники індексу маси тіла ($31,6 \pm 0,82$ і $31,6 \pm 0,83$ проти $28,8 \pm 0,30$), окружності талії ($99,8 \pm 2,42$ і $100,2 \pm 2,42$ проти $89,1 \pm 0,87$ см) і систолічного артеріального тиску ($150,1 \pm 5,02$ і $154,5 \pm 4,47$ проти $134,6 \pm 2,29$ мм рт. ст.). Виразніший ступінь ожиріння, зокрема абдоминального, а також вищі цифри систолічного артеріального тиску мали діти, що знаходилися на штучному вигодовуванні, природному вигодовуванні менше 6 місяців та діти на ранньому прикормі. З материнських факторів ризику були виявлені АГ та пасивне куріння під час вагітності.

Висновки. На розвиток АГ та ожиріння у дітей мали вплив такі фактори ризику, як АГ у матері, пасивне куріння під час вагітності, затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність, штучне вигодовування і ранній прикорм на першому році життя.

Ключові слова: перинатальні фактори ризику, діти, ожиріння, артеріальна гіпертензія.

Введение

В настоящее время получены многочисленные данные о влиянии перинатальных факторов риска на развитие артериальной гипертензии (АГ) и ожирения в последующей жизни. При этом значение раннего постнаталь-

ного периода в модулировании программирования АГ и ожирения позволяет надеяться на возможность предотвращения данных заболеваний в течение так называемого тысячедневного «окна возможностей». Таким обра-

зом, этот период развития является, по-видимому, тем периодом, в течение которого профилактические мероприятия потенциально могут предотвратить фетальное программирование АГ и ожирения [11,26,27].

Согласно гипотезе «фетального программирования», выдвинутой Баркером более 20 лет назад, негативные влияния в критические периоды развития ребенка, такие как внутриутробный и ранний постнатальный, приводят к морфологическим и физиологическим изменениям, что предрасполагает к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в зрелом возрасте [11]. Факторы риска со стороны матери, влияющие на фетальное программирование, можно разделить на три основные группы: 1) клинически значимые ССЗ во время беременности; 2) другие факторы риска ССЗ, такие как хронические или гестационные дисметаболические нарушения; 3) факторы, не связанные с АГ и ожирением, но влияющие на рост плода и способствующие развитию ССЗ в последующем поколении [27].

Благодаря функциональной и структурной незрелости различных систем и органов, недоношенные дети имеют более высокую предрасположенность к заболеваемости и смертности. Повышенный риск АГ, отмеченный у недоношенных новорожденных, имеет многофакторное происхождение, тогда как преждевременные роды приводят к нарушениям функции и развития сердца, почек, сосудов и нейронов [26].

Соотношение эластина к жесткому коллагену в артериальной стенке является основным фактором, определяющим растяжение и эластичность артерий, что является ключевой причиной повышения систолического артериального давления (САД) и пульсового давления у взрослых. Синтез эластина в сосудах достигает высоких уровней в конце беременности, быстро уменьшается после рождения и минимален в аорте взрослого человека. Таким образом, прерывание синтеза эластина в конце периода беременности (например, в случае преждевременных родов) может иметь долгосрочные последствия [26]. В исследовании Р. Нови и соавт. показано, что подростки, родившиеся недоношенными, имели меньший диаметр просвета аорты, сонной и плечевой артерий по сравнению с контрольной группой, родившейся в срок [16]. Следовательно, недоношенность нарушает правильное развитие сосудистого дерева, что приводит к более жестким артериям, узкому сосудистому про-

свету и относительно узким кровеносным сосудам и способствует развитию эндотелиальной дисфункции и АГ [2].

В.М. Brenner и соавт. на основании клинических наблюдений животных более 20 лет назад выдвинул гипотезу о том, что ограниченное количество нефронов предрасполагает к развитию АГ в более позднем возрасте [8]. Подтверждением концепции Бреннера является морфологическое исследование Keller и соавт., которые при вскрытии пациентов с АГ выявили примерно на 50% меньше почечных клубочков и средним объемом на 50% выше по сравнению со здоровыми людьми [21]. Этот факт был подтвержден и в другом морфологическом исследовании у кавказских американцев и не подтвердился у афроамериканцев [17]. Данное несоответствие указывает, что на развитие АГ влияет не количество нефронов, а, скорее всего, время и среда, в которой возникает дефицит нефронов [22]. Потребление продуктов с повышенным количеством соли во время беременности может вызвать гиперреактивность почек на стресс, и даже при отсутствии какого-либо дефицита нефронов повышается вероятность развития АГ в более позднем возрасте, не исключая вовлечение и активацию симпатико-надпочечниковой системы [29]. Ограничение потребления белка, особенно в последнем триместре беременности, когда происходит интенсивный нефрогенез, приводит к сокращению на 20–30% количества нефронов и к последующему развитию АГ. Внешние факторы, влияющие на формирование нефрона, появляются одновременно с самыми большими изменениями в ДНК, особенно метилирование и ацетилирование гистонов, что ведет к изменению экспрессии генов. Данные изменения могут взаимодействовать с мутациями в нескольких генах, участвующих в нефрогенезе [22]. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у детей, рожденных с уменьшенным количеством нефронов, может служить компенсаторным механизмом для поддержания нормальной почечной фильтрации [22]. Активируясь, ренин-ангиотензин-альдостероновая система увеличивает скорость клубочковой фильтрации, что способствует поддержанию АГ [26].

В других исследованиях было констатировано повышение активности симпатического компонента у недоношенных детей. Данный факт доказывает внутриутробное программирование вегетативной нервной системы, увели-

чивая риск появления АГ и других ССЗ в более зрелом возрасте [7]. На активность симпатической нервной системы влияет хроническое воспаление, в том числе и воспалительные цитокины, секретируемые жировой тканью, а также повышенная экспрессия РААС [25].

Эндотелиальная дисфункция является еще одним механизмом, который объясняет развитие АГ во взрослой жизни у детей, родившихся с низкой массой тела. Пертурбация эндотелиальной функции вызвана нарушенным ангиогенезом во внутриутробном периоде, а также снижением выработки и функции оксида азота (NO). Другие факторы, такие как увеличение провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, метаболическая экспрессия генов, активация Na⁺, K⁺-АТФазы, изменения вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и активация РААС, были признаны механизмами развития АГ во взрослой жизни у детей с отставанием во внутриутробном развитии [2,7,27,26]. Несмотря на достигнутые результаты, гипотеза «фетального программирования» нуждается в дополнительных исследованиях, чтобы окончательно утвердить ее роль в развитии АГ и ожирения.

Целью исследования было определение роли перинатальных факторов риска в развитии АГ и ожирения у детей в возрасте 10–18 лет.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 218 детей с избыточным весом/ожирением в возрасте 10–18 лет, которые были разделены на две группы в соответствии с параметрами артериального давления: I группа – 108 детей с АГ,

II группа – 110 детей с нормальным артериальным давлением. Степень ожирения была определена при помощи индекса массы тела (ИМТ), а полученные данные сравнивались с центильной картой. При интерпретации значений, полученных при измерении окружности талии (ОТ), использовались таблицы возрастного и гендерного центиля. Диагноз АГ был установлен в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению АГ у детей Европейского общества кардиологов (Emprag Lutbea и др., 2016). Для выявления факторов риска был применен метод анкетирования. Анкета включала ряд вопросов, в частности о питании матери во время беременности, перенесенных заболеваниях, а также активном/пассивном курении во время беременности, гестационном возрасте и весе ребенка при рождении, продолжительности естественного вскармливания, физическом развитии на первом году жизни и др.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие.

Результаты исследования

Анализируя факторы риска со стороны матери, мы выявили, что АГ до беременности страдали 28 (25,93%) матерей из группы детей с АГ и 8 (7,27%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением. В то же время АГ во время беременности была установлена у 11 (10,19%) матерей из группы детей

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования в соответствии с материнскими факторами риска

Заболелания / ФР во время беременности	Ответы респондентов	Избыточный вес/ ожирение (n=218)				χ ²	p
		АГ+(n=108)		АГ- (n=110)			
		абс.	%	абс.	%		
АГ	отсутствует	68	63,89	102	92,73	28,464	<0,001
	до беременности	28	25,93	8	7,27		
	вызвана беременностью	11	10,19	–	–		
СД II типа	отсутствует	90	83,33	94	85,45	0,574	>0,05
	был до беременности	12	11,11	9	8,18		
	вызван беременностью	6	5,56	7	6,36		
Пассивное курение	нет	83	76,85	106	96,36	17,989	<0,001
	да	25	23,15	4	3,64		
Нерациональное питание во время беременности	нет	37	34,26	43	39,09	0,548	>0,05
	да	71	65,74	67	60,91		
Употребление алкоголя во время беременности	нет	105	97,22	109	99,09	1,057	>0,05
	да	3	2,78	1	0,91		

Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

Таблиця 2

Срок рождения в соотношении с параметрами ожирения и давления

Показатель	<37 недель			38–42 недели			>42 недель			F	p
	n	M	m	n	M	m	n	M	m		
ИМТ	30	31,6	0,82	161	28,8	0,30	27	28,6	0,47	7,51	<0,001
ОТ (см)	30	99,8	2,60	161	89,1	0,87	27	90,1	2,20	10,81	<0,001
САД (мм рт.ст.)	30	150,1	5,02	161	134,6	2,29	27	121,7	4,46	7,34	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	30	76,2	1,10	161	75,2	0,53	27	74,4	1,29	0,48	>0,05

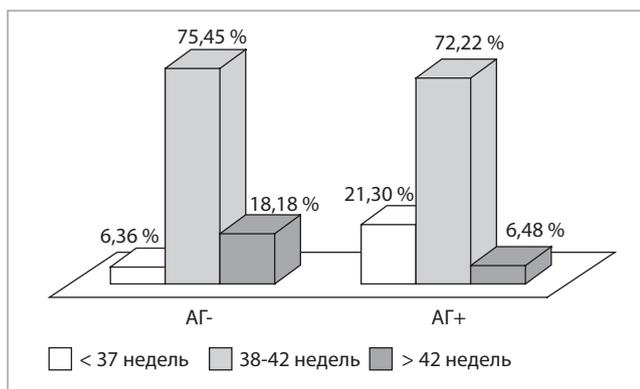
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

с АГ ($\chi^2=28\ 464$; $p<0,001$). Сахарный диабет II типа до беременности был определен у 12 (11,11%) матерей из группы детей с АГ и у 9 (8,18%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением. Пассивное курение во время беременности чаще встречалось у матерей детей с АГ ($n=25$; 23,15%) по сравнению с группой детей с нормальным артериальным давлением ($n=4$; 3,64%) ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$). Неправильное питание во время беременности было констатировано в обеих исследованных группах, без статистически значимых значений.

Признали употребление алкоголя во время беременности 3 (2,78%) матери из группы детей с АГ и 1 (0,91%) из матерей группы детей с нормальным артериальным давлением (табл. 1).

Преждевременно родились 23 (21,30%) ребенка из группы АГ и 7 (6,36%) из группы нормального артериального давления. В то же время в срок родились 78 (72,22%) детей в группе АГ и 83 (75,45%) ребенка из группы с нормальным артериальным давлением. Позже срока родились 7 (6,48%) детей из группы АГ и 20 (18,18%) детей из группы нормального артериального давления ($\chi^2=14,931$; $p<0,01$) (рис. 1).

Дети, родившиеся в срок менее 37 недель ($n=30$), имели вес $2316,0\pm 31,49$ г, тогда как у детей, родившихся в 38–42 недели ($n=161$),



Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

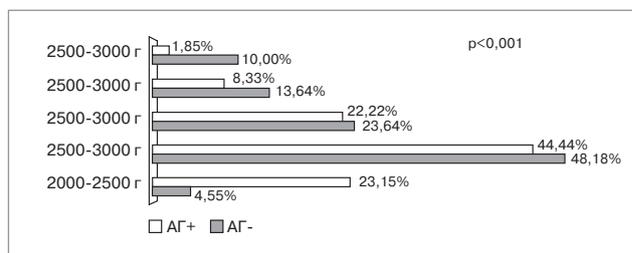
Рис. 1. Сравнительная характеристика групп исследования в соответствии со сроком рождения

вес составил $3033,2\pm 21,98$ г, а у детей, родившихся в срок более 42 недель ($n=27$), был констатирован вес $4066,7\pm 31,58$ г ($F=338,39$; $p<0,001$).

У недоношенных детей были более высокие значения ИМТ ($31,6\pm 0,82$ против $28,8\pm 0,30$), ОТ ($99,8\pm 2,60$ против $89,1\pm 0,87$ см) и САД ($150,1\pm 5,02$ против $134,6\pm 2,29$ мм рт. ст.) по сравнению с детьми, родившимися в срок (табл. 2).

Что касается влияния экстремального веса при рождении (большой или маленький вес) на значения артериального давления и избыточный вес в возрасте 10–18 лет, мы выявили, что 25 (23,15%) детей из группы АГ и 5 (4,55%) детей из группы с нормальным артериальным давлением были рождены с массой тела <2500 г; 48 (44,44%) детей из группы АГ и 53 (48,18%) ребенка из группы с нормальным артериальным давлением родились с массой 2500–3000 г. Вес при рождении между 3000–3500 г имели 24 (22,22%) ребенка с АГ и 26 (23,64%) детей с нормальным артериальным давлением. В то же время 9 (8,33%) детей с АГ и 15 (13,64%) детей с нормальным артериальным давлением имели вес при рождении между 3500–4000 г, тогда как 2 (1,85%) детей с АГ и 11 (10,00%) детей с нормальным артериальным давлением родились с весом >4000 г ($\chi^2=21\ 375$, $p<0,001$) (рис. 2).

Вес при рождении достоверно повлиял на дальнейшее развитие избыточной массы тела и, в частности, абдоминального ожирения у детей. Дети с самым низким весом при рождении (<2500 г) имели самые высокие значения ИМТ



Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

Рис. 2. Сравнительная характеристика групп исследования в соответствии с массой при рождении

Таблиця 3

Вес при народженні в соотношении с параметрами ожирения и давления

Вес при рождении, г	ИМТ			ОТ (см)			САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)		
	п	М	м	п	М	м	п	М	м	п	М	м
2000–2500	30	31,6	0,83	30	100,2	2,42	30	154,5	4,47	30	76,7	0,94
2500–3000	101	28,6	0,39	101	88,5	1,08	101	135,0	2,92	101	75,3	0,69
3000–3500	50	28,7	0,34	50	89,2	1,41	50	132,3	4,02	50	75,3	0,95
3500–4000	24	29,6	0,85	24	92,5	2,97	24	128,1	5,42	24	74,4	1,48
4000–4500	13	28,4	0,61	13	87,8	3,29	13	115,4	5,95	13	73,5	1,73
F	4,15			6,55			5,80			0,68		
p	<0,01			<0,001			<0,001			>0,05		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

(31,6±0,83), ОТ (100,2±2,42 см) и САД (154,5±4,47 мм рт. ст.) (табл. 3).

Питание первых лет жизни играет важную роль в последующем развитии сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании 20 (18,18%) детей с АГ и 18 (16,67%) детей с нормальным артериальным давлением были на искусственном вскармливании с момента рождения. Естественное вскармливание до трех месяцев получали 12 (10,91%) детей из группы АГ и 8 (7,41%) из группы нормального артериального давления. В то же время

26 (23,64%) детей с АГ и 51 (47,22%) ребенок с нормальным артериальным давлением находились на естественном питании в течение 3–6 месяцев, тогда как естественное вскармливание более 6 месяцев получили 52 (47,27%) ребенка с АГ и 31 (28,70%) ребенок с нормальным артериальным давлением ($\chi^2=14,318$; $p<0,01$) (табл. 4).

Вид вскармливания на первом году жизни достоверно повлиял на показатели ожирения и параметры артериального давления. Дети, находившиеся на искусственном вскармливании с рождения, а также дети на естественном

Таблиця 4

Сравнительная характеристика групп исследования по физическому развитию и питанию первого года жизни

Показатель		Избыточный вес/ ожирение (n=218)				χ^2	p
		*АГ+ (n=108)		АГ- (n=110)			
		%	п	%	п		
Физическое развитие	нормотрофик	84	76,36	85	78,70	<0,01	>0,05
	паратрофик	26	23,64	23	21,30		
питание	искусственное	20	18,18	18	16,67	14,318	<0,01
	естественное:						
	<3 месяцев	12	10,91	8	7,41		
	3–6 месяцев	26	23,64	51	47,22		
	>6 месяцев	52	47,27	31	28,70		
Возраст введения прикорма	≤4 месяца	51	46,36	59	54,63	5,083	>0,05
	5–6 месяцев	29	26,36	33	30,56		
	>6 месяцев	30	27,27	16	14,81		

Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

Таблиця 5

Соотношение вида вскармливания на первом году жизни с параметрами ожирения и артериального давления

Вид/продолжительность вскармливания	ИМТ			ОТ (см)			САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)			
	п	М	м	п	М	м	п	М	м	п	М	м	
Искусственное	38	30,4	0,63	38	94,3	2,36	38	133,3	4,83	38	74,9	1,19	
Естественное (месяцы)	<3	20	31,1	1,62	20	93,7	3,07	20	135,3	6,47	20	77,0	1,11
	3–6	77	29,1	0,37	77	92,1	1,29	77	144,9	3,21	77	76,6	0,73
	>6	83	28,1	0,26	83	86,9	1,13	83	126,9	2,98	83	73,8	0,73
	F	5,62			4,90			5,51			3,02		
	p	<0,01			<0,01			<0,01			<0,05		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблиця 6

Соотношение между сроками введения прикорма и параметрами ожирения и артериального давления

Показатель	<4 месяца			5–6 месяцев			>6 месяцев			F	p
	n	M	m	n	M	m	n	M	m		
ИМТ	110	29,5	0,36	62	29,1	0,60	46	28,2	0,30	2,04	>0,05
ОТ (см)	110	92,0	1,15	62	91,8	1,63	46	86,0	1,47	4,63	<0,05
САД (мм рт. ст.)	110	138,3	2,84	62	136,8	3,44	46	125,4	4,14	3,40	<0,05
ДАД (мм рт. ст.)	110	75,5	0,64	62	76,4	0,78	46	73,2	0,98	3,37	<0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

вскармливания менее шести месяцев, имели более выраженную степень ожирения, в частности абдоминальное, а также более повышенные цифры артериального давления. Дети, получавшие естественное вскармливание более шести месяцев, имели самые низкие показатели ИМТ (28,1±0,26), ОТ (86,9±1,13 см) и САД (126,9±2,98 мм рт. ст.) (табл. 5).

Преждевременное или позднее введение прикорма является еще одним фактором риска ожирения и АГ. В ходе проведенного нами исследования преждевременное введение прикорма (≤4 месяца) было выявлено у 51 (46,36%) ребенка с АГ и у 59 (54,63%) детей с нормальным артериальным давлением, тогда как позднее введение прикорма (>6 месяцев) было выявлено у 30 (27,27%) детей с АГ и у 16 (14,81%) детей с нормальным артериальным давлением (p>0,05) (табл. 4). Самые высокие показатели ИМТ (29,5±0,36; p>0,05), ОТ (92,0±1,15 см; p<0,05) и САД (138,3±2,84 мм рт. ст., p>0,05) были констатированы у детей, у которых преждевременно был введен прикорм, но статистически достоверные значения были выявлены только для ОТ (табл. 6).

Что касается физического развития на первом году жизни, дети с АГ не отличались значительно от детей с нормальным артериальным давлением: паратрофики составили 26 (23,64%) детей в I группе и 23 (21,30%) ребенка во II группе исследования (p>0,05) (табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время ключевое значение в медицине приобретает концепция внутриутробного программирования, согласно которой здоровье потомства обусловлено условиями перинатального периода развития. Считается, что внутриутробное развитие «программирует» физиологию и метаболизм в постнатальном периоде, а метаболические преобразования во время беременности способствуют развитию ССЗ в подростковом и взрослом возрасте.

За последнее десятилетие в мировой литературе опубликовано много работ, демонстрирующих отрицательную корреляцию между весом при рождении и вероятностью развития АГ в последующей жизни [9,20,23,28]. Результаты метаанализа 27 исследований из 13 стран показали более высокие значения САД (2,5 мм рт. ст. [95% CI: 1,7–3,3 мм рт.ст.]) у недоношенных детей и у детей, рожденных с низкой массой тела [20]. Результаты наших исследований идентичны результатам данного метаанализа. Родились раньше срока 23 (21,30%) ребенка с АГ и только 7 (6,36%) с нормальным артериальным давлением ($\chi^2=14,931$; p<0,01). Кроме того, недоношенные дети имели более выраженную степень ожирения (ИМТ 31,6±0,82 против 28,8±0,30), преимущественно абдоминальное (ОТ 99,8±2,60 против 89,1±0,87 см), и более высокие значения САД (150,1±5,02 против 134,6±2,29 мм рт. ст.) по сравнению с детьми, родившимися в срок.

Другим важным аспектом, отмеченным в некоторых исследованиях, является влияние задержки внутриутробного развития (низкая масса тела при рождении) на АГ и избыточный вес в более позднем возрасте. Считается, что масса тела при рождении отражает характер внутриутробного роста, что подразумевает взаимодействие между родительскими генами и внутриутробной средой [19]. В этом отношении наше исследование показало, что масса при рождении значительно повлияла на дальнейшее развитие избыточного веса, особенно абдоминального ожирения и АГ, поскольку у детей с низким весом при рождении (<2500 г) были самые высокие значения ИМТ (31,6±0,83), ОТ (100,2±2,42 см) и САД (154,5±4,47 мм рт. ст.). У маловесных новорожденных сниженная почечная масса приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации, повышенной чувствительности к соли и, следовательно, к повышению артериального давления [31]. Эндотелиальная дисфункция у детей, рожденных с малым

весом, является еще одним механизмом, который может объяснить развитие АГ [2].

В то время как одни исследования показали, что гестационный возраст и низкая масса тела при рождении повышают риск возникновения АГ и ожирения, другие выявили, что перенесенные дети и/или с высокой массой тела при рождении имеют больший риск развития данных патологий. Метаанализ 66 исследований из 26 стран 5 континентов, с общим количеством исследованных в 643 902 человек в возрасте от 1 до 75 лет, выявил положительную линейную связь между весом при рождении и последующим риском развития избыточного веса ($p < 0,001$) [30]. В нашем исследовании дети, рожденные с массой >4000 г, имели более низкие значения ИМТ ($28,4 \pm 0,61$ против $31,6 \pm 0,83$), ОТ ($87,8 \pm 3,29$ против $100,2 \pm 2,42$ см) и САД ($115,4 \pm 5,95$ против $154,5 \pm 4,47$ мм рт. ст.) по сравнению с маловесными детьми. Начиная с 30-й недели беременности происходит активное увеличение количества адипоцитов и продолжается до конца второго года жизни. По последними данным, в процессе прогрессирования ожирения адипоциты начинают размножаться, давая рост новым жировым клеткам на протяжении всей жизни. Следовательно, рождение ребенка с весом >4000 г или наличие перинатальной паратрофии являются факторами многоклеточного ожирения во взрослом возрасте, являясь предиктором развития гиперпластического-гипертрофического ожирения, морфологически характеризующегося избыточным количеством жировых клеток и увеличением их объема [1]. В нашем исследовании паратрофиками на первом году жизни были 26 (23,64%) детей с АГ и 23 (21,30%) ребенка с нормальным артериальным давлением.

Исследования в области питания доказали благотворное влияние естественного вскармливания на параметры АД и ИМТ. Считается, что чем дольше период естественного вскармливания, тем ниже САД. В исследовании, проведенном Zarrati и соавт., в котором участвовали 1184 ребенка (625 девочек, 559 мальчиков) в возрасте от 10 до 13 лет, была выявлена отрицательная корреляция между продолжительностью грудного вскармливания и ожирением, преимущественно у детей, родившихся с низким весом ($p = 0,01$) [35]. В другом исследовании, проведенном D.A. Lawlor и соавт. (2004), в котором приняли участие 7223 ребенка в возрасте до 5 лет, показано снижение параметров САД на 1,2 мм рт. ст.

в группе детей, находившихся на естественном вскармливании более шести месяцев, по сравнению с группой детей на естественном вскармливании менее шести месяцев. В нашем исследовании дети, находившиеся на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, а также дети на естественном вскармливании менее шести месяцев, имели более выраженную степень ожирения, особенно абдоминального, и более высокие цифры артериального давления в возрасте 10–18 лет. Самые низкие значения ИМТ ($28,1 \pm 0,26$), ОТ ($86,9 \pm 1,13$ см) и САД ($126,9 \pm 2,98$ мм рт. ст.) были выявлены у детей на естественном вскармливании более шести месяцев.

Среди материнских факторов риска, повлиявших на развитие АД и ожирения у детей, в нашем исследовании были выявлены АГ у матери и пассивное курение во время беременности. У 28 (25,93%) матерей из группы детей с АГ и только у 8 (7,27%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением была АГ до беременности, тогда как у 11 (10,19%) матерей из группы детей с АГ диагноз АГ был выставлен во время беременности ($\chi^2 = 28,464$; $p < 0,001$). Метаанализ, включивший 18 исследований ($n = 45\,000$), показал, что дети, чьи матери страдали преэклампсией во время беременности, имели более высокие значения САД, ДАД и ИМТ [24].

В популяционном исследовании, проведенном в Канаде, целью которого было определение различных осложнений во время беременности, выявлено наличие гестационного сахарного диабета, АГ, преэклампсии у женщин, родившихся недоношенными (< 32 недель), по сравнению с женщинами, родившимися в срок [6]. Крупные сравнительные исследования, такие как исследование AVON, у матерей с гестационной гипертензией и эклампсией во время беременности и их потомства выявили повышение параметров САД и ДАД у детей независимо от коррекции ИМТ [14].

Влияние сахарного диабета у матери на развитие «фетального программирования» остается спорным. Некоторые эпидемиологические исследования доказали связь между СД у матери и рождением ребенка с низкой массой тела, что, следовательно, повышало риск ССЗ у следующего поколения. Полученные данные согласуются и с наблюдениями в экспериментальной модели, которая утверждает, что экспозиция плода к глюкокортикоидам приводит к снижению массы тела при рождении и,

соответственно, к развитию АГ у потомства [27,33]. Исследования, проведенные индийскими учеными, показали U-образную связь между сывороточной концентрацией глюкозы у матери и массой тела при рождении ребенка [10]. В нашем исследовании СД II типа во время беременности страдали 12 (11,11%) матерей из группы детей с АГ и 9 (8,18%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением.

При изучении воздействия пассивного курения во время беременности на риск возникновения АГ и ожирения у следующего поколения было выявлено, что чаще пассивному курению были подвержены матери детей с АГ (n=25; 23,15%) по сравнению с группой детей с нормальным артериальным давлением (n=4; 3,64%) ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$). Механизмы, лежащие в основе данных утверждений, недостаточно изучены. Однако было доказано, что курение влияет на активность печеночной липазы, ингибирует лецитинхолестеринацилтрансферазу и снижает уровень липопротеин липазы. Связь между пассивным курением и нарушением показателей липидного обмена, в частности снижением ЛПВП, является констатацией большинства проведенных исследований у детей [5,34]. Другие исследования выявили повышенные маркеры окислительного стресса в пуповинной крови ребенка как следствие воздействия на организм матери активного и пассивного курения [4]. Пассивное курение влияет на функцию эндотелия, стимулируя выработку цитокинов, провоспалительных интерлейкинов, фибриногена, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию XII фактора, поражает образование и функцию тромбоцитов, в том числе лейкоцитарную адгезию. Сигаретный дым содержит различные окислители (свободные радикалы кислорода и летучие альдегиды), которые активно участвуют в формировании атеросклероза [12,18]. Согласно исследованиям Arfeller и соавт., у новорожденных, подвергающихся воздействию сигаретного дыма в первые годы жизни, повышается риск развития избыточного веса или ожирения [3].

Ряд исследований доказали влияние пассивного курения в детском возрасте на последующее развитие ССЗ. Целью исследований YFS (Cardiovascular Risk in Young Finns study,

n=2401) и CDAN (Childhood Determinants of Adult Health Study, n=1375) было определение воздействия пассивного курения на сосудистую функцию, начиная с детского возраста и до 25 лет. В ходе данных исследований обнаружена более выраженная толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (ИМСА) у детей с обоими курящими родителями ($0,647\pm 0,022$ мм против $0,632\pm 0,021$ мм), а также в 3,3 раза больший сосудистый возраст по сравнению с детьми некурящих родителей [13]. Аналогичные результаты были получены в исследовании WHISTLER-Cardio (n=259, возраст 5 лет), где толщина ИМСА была на 18,8 мкм больше (95% ДИ 1,1, 36,5, $p=0,04$) и растяжимость на 15% меньше (95% ДИ -0,3, -0,02, $p=0,02$) у детей, матери которых курили на протяжении всей беременности. В случае, когда во время беременности курили оба родителя, ИМСА был выше на 27,7 мкм (95% CI 0,2, 55,3), а растяжение было на 21% меньше (95% CI -0,4, -0,03) [15]. В другом исследовании, в котором участвовали 4236 детей (средний возраст $5,7\pm 0,4$ года), было выявлено, что отцы курили в 28,5% случаев, матери – в 20,7%, оба родителя – в 11,9% случаев. Также было обнаружено что у детей, у которых курили оба родителя, САД (+1,0 [95% ДИ, от +0,5 до +1,5] мм рт. ст., $p=0,0001$) и ДАД (+0,5 [+0,03 +0,9] мм рт. ст., $p=0,03$) были выше, а количество выкуренных матерями сигарет линейно коррелировало с САД ($r=0,06$, $p<0,03$) [32].

Выводы

1. Показано, что пассивное курение во время беременности, АГ у матери, задержка внутриутробного развития, недоношенность, искусственное вскармливание в течение первого года жизни и раннее введение прикорма являются факторами риска ожирения, особенно абдоминального, и АГ.

2. Перинатальный период является уязвимым для факторов риска, способствующих развитию АГ и ожирения. Повышение здоровья родителей с целью предотвращения недоношенности, низкого веса, а также поощрение естественного вскармливания и здорового образа жизни, могут сократить количество детей, страдающих от АГ и ожирения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Миняйлова Н и др. (2010). Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением. Педиатрия.89;5: 24—32.
2. Alexander B.T. et al. (2015). Fetal Programming and Cardiovascular Pathology. *Compr Physiol.* 5(2): 997—1025. doi 10.1002/cphy.c140036.
3. Apfelbacher C et al. (2008). Predictors of overweight and obesity in five to seven-year-old children in Germany: results from cross-sectional studies. *BMC Public Health.*8: 171—181.
4. Aycicek A et al. (2011). Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.*170: 645—651.
5. Ayer J et al. (2011). Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *European Heart Journal.*32: 2446—2453.
6. Boivin A et al. (2012). Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ.*184: 1777—1784.
7. Booth LC et al. (2011). Maturation-related changes in the pattern of renal sympathetic nerve activity from fetal life to adulthood. *Exp Physiol.* 96: 85—93.
8. Brenner B et al. (1988). Less of one, more the other? *Am J Hypertens.*1: 335—347.
9. Crump C et al. (2011). Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol.*173: 797—803.
10. Dabelea D et al. (1999). Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care.*22: 944—950.
11. Demicheva Elena, Crisp Fatima. (2014). Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders. *Fetal Diagn Ther.*36: 143—153.
12. Flouris A et al. (2010). Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *American Journal of Physiology.* 298: 3—12.
13. Gall S et al. (2014). Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *European Heart Journal.*35: 2484—2491.
14. Geelhoed JJ et al. (2010). Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation.*122: 1192—1199.
15. Geerts C et al. (2012). Parental smoking and vascular damage in their 5-year-old children. *Pediatrics.*129: 45—54.
16. Hovi P et al. (2011). Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics.* 127: e304-e311.
17. Hughson M et al. (2006). Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int.* 69: 671—678.
18. Hujova Z et al. (2011). The prevalence of cigarette smoking and its relation to certain risk predictors of cardiovascular diseases in central — Slovakian Roma children and adolescents. *Cent Eur J Public Health.*19: 67—72.
19. Jamoussi H et al. (2012). Metabolic syndrome in tunisian obese children and adolescents. *La Tunisie Medicale.*90: 36—40.
20. Jong F et al. (2012). Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension.*59: 226—234.
21. Keller G et al. (2003). Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 348: 101—108.
22. Koleganova N et al. (2012). Renal, cardiovascular and metabolic effects of fetal programming. *Nephrol Dial Transplant.* 27: 3003—3007.
23. Lavrenuk I et al. (2014). Risk of arterial hypertension in children and adolescents who had prematurity in anamnesis. *International Journal of Advanced Health Sciences.*1: 12—15.
24. Lazdam M et al. (2012). Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension.*60: 1338—1345.
25. Marvar PJ et al. (2011). The central nervous system and inflammation in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.*11: 156—161.
26. Megan R. Sutherland et al. (2014). Preterm Birth and Hypertension Risk The Oxidative Stress Paradigm. *Hypertension.* 63: 12—18.
27. Palinski Wulf. (2014). Effect of Maternal Cardiovascular Conditions and Risk Factors on Offspring Cardiovascular Disease. *Circulation.*129: 2066—2077.
28. Parkinson J et al. (2013). Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 131: 1240—1263.
29. Porter J, King S. (2009). Prenatal high salt programs enhanced sympathoadrenal activation of the cardiovascular response to restraint. *Auton Neurosci.* 150: 140—143.
30. Schellong K et al. (2012). Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One.*7: e47776.
31. Simonetti G et al. (2008). Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension.*52: 625—630.
32. Simonetti G et al. (2011). Smoking determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental. *Circulation.*123: 292—298.
33. Whincup PH et al. (2008). Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.*300: 2886—2897
34. Yang B et al. (2012). Deterioration of endothelial function and carotid intima-media thickness in Tibetan male adolescents exposed to second-hand smoke. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*13: 413—419.
35. Zarrati M et al. (2013). Relationship between breast feeding and obesity in children with low birth weight. *Iranian Red Crescent Medical Journal.*15: 676—682.

Відомості про авторів:

Кожокарь Світлана Вікторівна — к.мед.н, лікар-кардіолог, н.с. наукової лабораторії дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова.

Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Метрегунє Нелеа Георгійвна — д.мед.н, доц., лікар-кардіолог, зав. лабораторії дитячої кардіології, зав. відділення дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова.

Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Бикир-Тхоряк Лілія Іллівна — лікар-кардіолог, н.с. наукової лабораторії дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова.

Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2019 р., прийнята до друку 17.05.2019 р.