

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА — ПОИСК НОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Ротарь О. П., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Бояринова М. А., Ерина А. М., Дудорова Е. А., Ильина М. А., Солнцев В. Н., Конради А. О.

Цель. Оценка распространенности факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей блокадного Ленинграда и анализ их взаимосвязи с периодом детства, в котором было перенесено голодание.

Материал и методы. Жители блокадного Ленинграда (ЖБЛ) Приморского района СПб были приглашены на обследование с декабря 2009 года по январь 2012 года. Все обследуемые были интервьюированы согласно специальному опроснику относительно образа жизни, сердечно-сосудистой патологии, сопутствующей патологии и приема медикаментозных препаратов. Были проведены измерение артериального давления (АД) и антропометрия. Уровень глюкозы и липидов определялся натощак на аппарате Hitachi-902. Всем пациентам выполнены электрокардиография (MAC1200ST) и эхокардиография (Vivid 7). Обследованы 305 пациентов, из них 224 (73%) — женщины и 81 (27%) — мужчины, средний возраст — 70,5 лет. Контрольная группа (46 пациентов) была сопоставима по полу и возрасту — 31 (67%) женщина и 15 (33%) мужчин, средний возраст — 71,3 лет. Из всех обследованных только 45 (14,7%) родились во время Блокады, 260 пациентов (85,3%) родились в период с 1928 по 1941 гг.

Результаты. ЖБЛ имели ниже антропометрические показатели веса и роста, но выше уровень ЛПВП по сравнению с контрольной группой. При сравнении с группой контроля не было выявлено существенных различий в распространенности ССЗ: лишь хроническая форма ИБС встречалась чаще (48,9% против 33,3%, $p=0,04$, соответственно) и диагноз ФП несколько реже (17% против 8,5%, $p=0,05$) у ЖБЛ по сравнению с контрольной группой. Лица, перенесшие Блокаду в старшем детском и подростковом возрасте, имели значимо чаще гипертриглицеридемию по сравнению с теми, кто пережил Блокаду в раннем детском и внутриутробном периоде. Перенесенный ИМ (16 (19,8%) против 16 (7,2%), $p=0,002$) и ФП (13 (16,0%) против 12 (5,35%), $p=0,02$) чаще регистрировались у мужчин; но реже была частота гиперхолестеринемии (39 (48,1%) против 170 (75,8%), $p<0,0001$) и абдоминального ожирения (43 (53,0%) против 162 (72,3%), $p=0,001$), по сравнению с женщинами.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование не позволило выявить существенного вклада факта пребывания или рождения во время Блокады Ленинграда на уровень сердечно-сосудистых факторов риска и частоту самих сердечно-сосудистых заболеваний. Возможно, что отдаленные последствия голодания по прошествии десятилетий не столь сильно сказываются на состоянии здоровья, тогда как вступают в силу

другие факторы образа жизни и генетической предрасположенности, которые определяют риск.

Российский кардиологический журнал 2014, 6 (110): 35–41

Ключевые слова: жители блокадного Ленинграда, артериальная гипертензия, голодание.

ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Ротарь О.П.* — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией “Эпидемиология артериальной гипертензии”, Могучая Е.В. — мл.н. сотр., Колесова Е.П. — н. сотр., Бояринова М.А. — мл.н. сотр., Ерина А.М. — н. сотр. той же лаборатории; Дудорова Е.А. — аспирант научно-исследовательского отдела “Артериальная гипертензии”, Ильина М.А. — мл.н. сотр. того же отдела; Солнцев В.Н. — ст.н. сотр. научно-исследовательской лаборатории математического моделирования, Конради А.О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rotar@almazovcentre.ru

ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СПб — Санкт-Петербург, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АД — артериальная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ОТ — окружность талии, ОХ — общий холестерин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рукопись получена 19.07.2013

Рецензия получена 26.08.2013

Принята к публикации 02.09.2013

CARDIOVASCULAR DISEASES OF THE LENINGRAD SIEGE SURVIVORS — NEW RISK FACTORS RESEARCH

Rotar M. P., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Boyarinova M. A., Erina A. M., Dudorova E. A., Ilyina M. A., Solntsev V. N., Konradi A. O.

Aim. To assess the influence of starvation on the prevalence of cardiovascular risk factors and diseases in survivors of Leningrad Siege, depending on the starvation occurrence.

Material and methods. Leningrad Siege survivors from Primorsky district of Saint-Petersburg were invited and examined during December 2009 to January 2012. All participants were interviewed by a questionnaire regarding lifestyle, risk factors, cardiovascular disease, comorbidities and medication. Blood pressure (BP) measurements and anthropometry (weight, height, waist and neck circumference) were performed according to standard procedures. Fasting serum lipids and plasma glucose were measured on Hitachi-902. Echocardiography (Vivid 7) and electrocardiography (MAC1200ST) were performed. 305 survivors of Leningrad Siege (224 (73%) females and 81 (27%) males) were examined, the mean age was 70,5 yrs. In the control group were 46 patients with similar gender and age pattern — 31 (67%) females and 15 (33%) males, mean age was 71,3 years. All people were divided in two groups: who was born during the Leningrad Siege (45 (14,7%)) and before the Leningrad Siege (260 (85,3%) subjects) in the period from 1928 to 1941.

Results. Siege survivors had lower anthropometric indexes but higher HDL level comparing with control group. There were no significant differences in the prevalence of cardiovascular disease in 2 groups: only chronic CHD was more often (48,9% vs 33,3%,

$p=0,04$) and prevalence of atrial fibrillation was slightly lower (17% vs 8.5%, $p=0,05$) in siege survivors comparing with the controls. Survivors who were undergone the starvation during childhood and adolescent period more often had hypertriglyceridemia comparing with subjects after intrauterine starvation. Diagnosis of myocardial infarction (16 (19,8%) vs 16 (7,2%), $p=0,002$) and AF (13 (16%) vs 12 (5,35%), respectively, $p=0,02$) were detected more often in men comparing with women. Males less often had hypercholesterolemia (39 (48,1%) vs 170 (75,8%), $p<0,0001$) and abdominal obesity (43 (53,0%) vs 162 (72,3%), $p=0,001$) than females.

Conclusions. No significant influence of starvation during Leningrad Siege on cardiovascular risk factors and diseases was revealed. Delayed consequences of starvation appeared to be less important than other risk factors and heredity predisposition.

Russ J Cardiol 2014; 6 (110): 35–41

Key words: Leningrad siege survivors, hypertension, starvation.

FSBI The Almazov Federal Centre for the Heart, Blood and Endocrinology of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Одним из новых обсуждаемых факторов риска является нарушение питания в раннем периоде жизни, в первую очередь внутриутробном, что может приводить к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте, согласно гипотезе развития хронических заболеваний вследствие нарушения процессов развития [1]. Резкое ограничение калорий в раннем детстве и в период подросткового возраста также может неблагоприятно сказаться на риске целого ряда заболеваний в отдаленном периоде. По этическим соображениям все имеющиеся сегодня данные об эффектах голодания на отдаленный прогноз основываются на результатах наблюдения за популяциями лиц, которые в силу исторических причин попали в условия вынужденного голодания. Одной из наиболее ярких исторически сложившихся популяций, позволяющих изучить влияние голодания на развитие сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте, является группа жителей блокадного Ленинграда (ЖБЛ). Во время Великой Отечественной Войны блокада Ленинграда немецкими войсками с 8 сентября 1941 по 27 января 1944гг сопровождалась значимым затруднением поступления продуктов в город в течение 872 дней. Из 2,4 миллионов населения умерло, по различным оценкам, от 750 тысяч до 1 миллиона жителей, преимущественно по причине голода [2].

В настоящее время остается не вполне ясным наиболее уязвимый для голодания период раннего развития (внутриутробный, ранний детский, подростковый) [3]. В проведенных ранее исследованиях среди жителей блокадного Ленинграда были получены противоречивые данные: в исследовании Sparen et al. [4] повышенная смертность была зарегистрирована у пациентов, перенесших блокаду в возрасте 6–8 и 9–15 лет, причем в качестве главной причины предполагалась более высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) у ЖБЛ по сравнению с контрольной группой. В исследовании Stanner et al. не было продемонстрировано связи внутриутробного голодания и частоты сердечно-сосудистых заболеваний, а основным патофизиологическим механизмом повышенной заболеваемости и смертности была признана чрезмерная компенсация питания в последующей взрослой жизни, приводящая к ожирению и АГ [5]. С 2009г исследований, посвященных состоянию здоровья жителей блокадного Ленинграда, не проводилось.

Целью нашего исследования явилась оценка распространенности факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте среди жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода детства, в котором было перенесено голодание.

Материал и методы

ЖБЛ Приморского района СПб приглашали на обследование с декабря 2009 года по май 2011гг. Список лиц был предоставлен обществом жителей блокад-

ного Ленинграда “Приморец”, по которому были отобраны лица, соответствующие критериям включения/исключения и давшие согласие на участие. Отклик составил 86%. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. К пациентам, которые перенесли Блокаду Ленинграда во внутриутробном периоде, были отнесены участники, родившиеся в период между 1 ноября 1941 по 27 января 1943гг. К пациентам, перенесшим Блокаду Ленинграда в раннем детском возрасте, были отнесены участники, родившиеся с 1 января по 31 октября 1941гг, а к старшему детскому и подростковому периоду — участники, имеющие дату рождения до 1 января 1941гг. В контрольную группу были случайным образом приглашены лица мужского и женского пола, родившиеся в тот же временной промежуток в других регионах Советского Союза и после войны постоянно проживающие в Ленинграде (Санкт-Петербурге).

Все обследуемые были интервьюированы согласно утвержденному опроснику, включающему информацию относительно факторов риска, сопутствующих заболеваний и терапии. Опросник был разработан специалистами ФЦСКЭ им В. А. Алмазова с использованием стандартных шкал и опросников ВОЗ и др. Для оценки специфических факторов и условий жизни у пациентов собиралась информация о состоянии здоровья во время Блокады Ленинграда (детская группа), массе тела при рождении и длительности пребывания в осажденном Ленинграде.

Артериальное давление (АД) измерялось с помощью автоматического тонометра OMRON (Япония) сидя, после 5-минутного отдыха, на правой руке трехкратно с вычислением среднего из последних двух измерений.

При проведении антропометрии были измерены рост, масса тела на электронных весах (без обуви и уличной одежды) ВЭМ-150 (Россия) с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по Кетле. Окружность талии (ОТ) измерялась специальной сантиметровой лентой с приспособлением, регулирующим ее натяжение, стоя в конце выдоха. Лента располагалась строго горизонтально, параллельно полу на уровне *crista iliaca*.

Забор крови из вены проводили натощак в утренние часы. Уровень глюкозы и липидов сыворотки определяли на аппарате Хитачи-902 (Япония) с использованием реактивов фирмы Рош Диагностика (Германия).

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) производилась на электрокардиографе MAC1200ST, производство GE Medical system information (Германия). Эхокардиография выполнялась по стандартному протоколу на Vivid7 (GE, Германия) Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у обследованных лиц изучалась на основании данных, собранных в ходе опроса респондента, а также по данным, полученным при осмотре пациента врачом и по результатам инструментального обследования. Диагноз фибрилляции

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных жителей блокадного Ленинграда и группы контроля

| Показатель | Жители блокадного Ленинграда (n=305) M±SD | Группа контроля (n=46) M±SD | p |
|---|--|--------------------------------|-------|
| Возраст, лет | 70,7±2,9 | 71,8±4,5 | 0,4 |
| Рост, см | 162,4±8,6 | 165,9±8,4 | 0,007 |
| Вес, кг | 72,5±14,9 | 78,3±13,9 | 0,01 |
| ОТ, см | 92,6±13,9 | 96,3±15,1 | 0,1 |
| ИМТ, кг/м ² | 22,2±4,2 | 23,5±4,1 | 0,05 |
| Дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м ²) | 51 (16,7%) | 5 (10,6%) | 0,8 |
| Избыточная масса тела (ИМТ>25 и <30 кг/м ²) | 57 (18,6%) | 12 (25,5%) | 0,6 |
| Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) | 12 (3,9%) | 2 (4,2%) | 0,9 |
| Ожирение согласно ОТ>80 см у женщин и >94 см у мужчин | 205 (67,2%) | 33 (70,2%) | 0,8 |
| САД, мм рт.ст. | 150,9±25,0 | 147,8±22,3 | 0,4 |
| ДАД, мм рт.ст. | 85,5±12,4 | 85,3±12,1 | 0,9 |
| Артериальная гипертензия (согласно диагнозу врача) | 270 (89,7%) | 39 (88,6%) | 0,79 |
| Общий холестерин, ммоль/л* | 5,9±1,3 | 5,7±1,6 | 0,2 |
| Общий холестерин >5,2 ммоль/л* | 208 (68,1%) | 31 (65,9%) | 0,8 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,7±1,5 | 6,1±2,1 | 0,1 |
| СД | 58 (19,1%) | 9 (19,1%) | 1,0 |

Примечание: * — не учтен целевой уровень ОХ у пациентов на статинотерапии (всего 26 (8,5%) пациентов на момент сдачи анализа на ОХ принимали статины) мужчин оказалось 11 (13,6%), женщин — 15 (6,7%), p=0,07.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

предсердий выставлялся как на основании сбора анамнеза (постоянная или пароксизмальная форма), так и при регистрации на ЭКГ. Диагноз инфаркта миокарда (ИМ) выставлялся как на основании сбора анамнеза, так и при регистрации на ЭКГ (рубцовые изменения при ИМ) и ЭхоКГ (зоны гипокинезии/акинезии). Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялся согласно предыдущим выписным документам, анамнезу и объективным данным.

Использовались методы описательной статистики (частоты, среднее, стандартная ошибка среднего); методы сравнительного анализа (параметрический критерий t Стьюдента и точный критерий Фишера для нормально распределенных показателей, непараметрический критерий U Манна-Уитни — при распределении, отличающемся от нормального); методы оценки взаимосвязей (парные корреляции — коэффициент Спирмена для количественных переменных, критерий χ^2 Пирсона для изучения связи качественных либо количественных и качественных переменных); метод оценки нормальности распределения показателей (критерий Колмогорова-Смирнова).

Результаты исследования

За указанный период в основной группе ЖБЛ было обследовано 305 пациентов, 224 (73%) из которых женщины в возрасте от 65 до 89 лет, средний возраст — 70,7 лет и 81 (27%) мужчин в возрасте от 66 до 80 лет, средний возраст — 70,5 лет. Контрольная группа (46 паци-

ентов) была сопоставимой по полу и возрасту — 31 (67%) женщина в возрасте от 67 до 84 лет, средний возраст — 72,0 лет и 15 (33%) мужчин в возрасте от 67 до 78 лет, средний возраст — 71,3 лет. Различия по половому составу между группами статистически незначимы (p=0,24 по точному критерию Фишера), различия по возрасту между мужчинами также статистически незначимы (p=0,32), а между женщинами оказались слабо значимыми (p=0,04). В таблице 1 представлены сравнительная характеристика ЖБЛ и контрольной группы. У пациентов контрольной группы по сравнению с жителями блокадного Ленинграда имели место значимо большие антропометрические размеры — рост и вес, а также у них значимо ниже был уровень ЛПВП — 1,29±0,25 против 1,44±0,37 ммоль/л (p=0,008).

Данные о распространенности ССЗ, полученные на основании заключения врача, превышали таковые по данным опроса пациентов, за исключением ИМ. Осведомленность пациентов о ИБС и ХСН была значимо хуже, чем о наличии АГ. По результатам опроса врача и инструментального обследования на приеме диагноз фибрилляции предсердий (ФП) был поставлен у 25 (8,25%) блокадников, о наличии любого рода аритмии при опросе знали 104 респондента (табл. 2).

При сравнении с группой контроля не было выявлено существенных различий в распространенности ССЗ: лишь хроническая форма ИБС встречалась чаще у ЖБЛ (48,9% против 33,3%, p=0,04, соответственно)

Таблица 2

Общая распространённость ССЗ по данным опроса и на основании выставленного диагноза

| ССЗ | Данные опроса | Подтвержденный диагноз | p |
|-----------------|---------------|------------------------|---------|
| АГ | 246 (80,7%) | 270 (89,4%) | 0,003 |
| ИБС | 96 (31,5%) | 149 (48,9%) | <0,0001 |
| Перенесенный ИМ | 23 (7,5%) | 32 (10,6%) | 0,2 |
| ХСН | 79 (25,9%) | 120 (39,5%) | 0,0004 |
| ОНМК | 11 (3,6%) | 26 (8,5%) | 0,01 |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Сравнительная характеристика мужчин и женщин — жителей блокадного Ленинграда

| Показатель | Муж (n=81) M±SD | Жен (n=224) M±SD | p |
|---|--------------------|---------------------|---------|
| Возраст, лет | 70,5±2,4 | 70,7±3,1 | 0,4 |
| ИМТ, кг/м ² | 22,4±3,5 | 22,3±4,3 | 0,7 |
| ОТ, см | 96,4±12,1 | 91,2±15,1 | 0,04 |
| Дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м ²) | 10 (12,3%) | 41 (18,3%) | 0,2 |
| Избыточная масса тела (ИМТ>25 и <30 кг/м ²) | 17 (20,9%) | 40 (17,8%) | 0,6 |
| Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) | 1 (1,2%) | 11 (4,9%) | 0,1 |
| Ожирение согласно ОТ>80 см у женщин и >94 см у мужчин | 43 (53,0%) | 162 (72,3%) | 0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,4±1,8 | 5,7±0,7 | 0,10 |
| Глюкоза более 5,6 ммоль/л | 32 (39,5%) | 80 (35,7%) | 0,4 |
| Общий холестерин, ммоль/л* | 5,2±1,0 | 6,2±1,2 | <0,0001 |
| Общий холестерин >5,2 ммоль/л | 39 (48,1%) | 170 (75,8%) | <0,0001 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,25±0,32 | 1,51±0,37 | <0,0001 |
| Снижение ЛПВП ниже 1,03 муж и 1,29 жен | 23 (28,3%) | 61 (27,2%) | 0,7 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,32±1,06 | 1,37±0,72 | 0,5 |
| Триглицериды >1,7 ммоль/л | 17 (20,9%) | 40 (17,8%) | 0,5 |
| САД, мм рт.ст. | 151,7±25,5 | 150,6±24,8 | 0,7 |
| ДАД, мм рт.ст. | 85,3±12,7 | 85,0±12,5 | 0,8 |
| АГ, % | 70 (86,4%) | 200 (89,2%) | 0,5 |
| ИБС, % | 45 (55,6%) | 104 (46,4%) | 0,2 |
| ИМ, % | 16 (19,8%) | 16 (7,2%) | 0,002 |
| ХСН, % | 34 (41,9%) | 86 (38,6%) | 0,6 |
| ФП, % | 13 (16,0%) | 12 (5,35%) | 0,02 |
| СД, % | 12 (14,8%) | 47 (21,0%) | 0,002 |
| ОНМК, % | 19 (8,6%) | 7 (8,6%) | 0,3 |

Примечание: * — не учтен целевой уровень ОХ у пациентов на статинотерапии (на момент забора крови принимали статины 11 (13,6%) мужчин и 15 (6,7%) женщин, p=0,07).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ОТ — окружность талии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

и диагноз ФП несколько чаще регистрировался у контрольной группы (17% против 8,5%, p=0,05, соответственно).

Результаты оценки гендерных различий в основной группе жителей блокадного Ленинграда приведены в таблице 3.

Перенесенный ИМ и ФП чаще регистрировались у мужчин, а у женщин была выше частота гиперхолестеринемии и абдоминального ожирения.

В ходе проведенного исследования изучалась также распространенность факторов риска ССЗ среди ЖБЛ. По данным опроса на приёме, 217 человек (71,1%) никогда не курили (среди мужчин — 28 (34,6%), среди женщин — 189 (84,4%). Бросивших курить оказалось 52 (17%) человека: 34 (42%) мужчины и 18 (8%) женщин. Только 35 (11,5%) блокадников оказались курящими: 19 (23,5%) мужчин и 16 (7,4%) женщин. В группе контроля наблюдалось сходное соотношение — никогда

Таблица 4

**Сравнительные характеристики жителей блокадного Ленинграда
в зависимости от периода рождения по отношению к наступлению Блокады**

| Показатель | Жители, родившиеся до Блокады (n=260) M±SD | Жители, родившиеся во время Блокады (n=45) M±SD | p |
|-----------------------------|---|--|------|
| ИМТ, кг/м ² | 22,1±4,1 | 23,0±4,0 | 0,3 |
| ОТ, см | 92,0±13,1 | 95,8±14,6 | 0,09 |
| ОТ >94 у муж и >80 см у жен | 170 (65,3%) | 34 (75,5%) | 0,1 |
| САД, мм рт.ст. | 150,3±24,7 | 154,4±26,6 | 0,5 |
| ДАД, мм рт.ст. | 84,7±12,7 | 87,2±12,2 | 0,2 |
| Диагноз АГ, % | 228 (87,6%) | 42 (93,3%) | 0,8 |
| ИМ, % | 28 (10,7%) | 4 (8,8%) | 0,5 |
| ОНМК, % | 22 (8,5%) | 4 (8,8%) | 0,9 |
| ИБС, % | 129 (49,6%) | 20 (44,0%) | 0,5 |
| ХСН, % | 103 (49,6%) | 17 (37,7%) | 0,6 |
| ФП, % | 21 (8,27%) | 4 (8,16%) | 0,9 |
| СД, % | 48 (18,9%) | 11 (22,45%) | 0,6 |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ОТ — окружность талии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

не курили 74%, бросили курить 17,3%, а в настоящее время курят 8,7%.

При анализе употребления алкоголя среди ЖБЛ наблюдалось умеренное употребление алкоголя. Хотя большинство 242 (79,3%) пациентов ответило, что употребляли алкоголь в течение последнего года, только 8 человек употребляли алкоголь ежедневно, 10 — несколько раз в неделю, 16—1 раз в неделю, остальные еще реже. Данных о связи потребления алкоголя с частотой ССЗ и факторами риска получено не было, в контрольной группе наблюдался сходный паттерн потребления алкоголя.

Далее проводился сравнительный анализ данных пациентов, родившихся в различные периоды по отношению к Блокаде Ленинграда (табл. 4) 45 лиц (14,7%) родились во время Блокады Ленинграда, 260 (85,3%) — в период с 1928 по 1941 гг.

При оценке дефицита или избытка массы тела у пациентов в зависимости от периода рождения по отношению к Блокаде Ленинграда выяснилось, что лица, перенесшие внутриутробное голодание, имели незначительно выше распространенность избыточного веса по сравнению с лицами, родившимися до наступления Блокады (рис. 1).

Дефицит массы тела незначительно чаще встречался у пациентов из группы, родившихся до Блокады, что, вероятнее всего, обусловлено влиянием возраста.

При сравнении группы внутриутробного голодания с лицами, которые перенесли Блокаду Ленинграда в раннем детском или старшем детском и подростковом возрасте значимых отличий обнаружено не было.

Значимые различия по частоте ССЗ и ожирения отсутствовали, так же как и по распространенности сахарного диабета. Единственным значимым различием была распространенность гипертриглицериде-

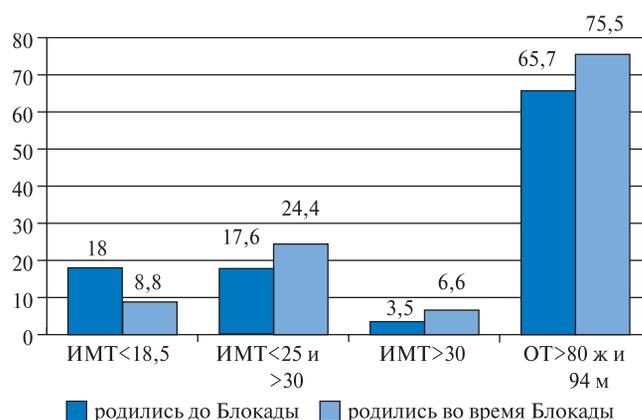


Рис. 1. Распространенность отклонений от нормальной массы тела у жителей блокадного Ленинграда в зависимости от периода рождения.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

мии между группой пациентов, рожденных до 1941г (33 пациента, 15,7%) по сравнению с пациентами, перенесшими голодание во внутриутробном периоде 13 (28,8%), $p=0,03$.

При разделении пациентов на группы в зависимости от количества месяцев, проведенных в блокадном Ленинграде, значимых различий между группами найдено не было. В группе пациентов, перенесших внутриутробное голодание, регистрировалась корреляция длительности пребывания в блокаде с ростом ($r=0,35$, $p<0,05$).

Обсуждение

В последние годы появляется все больше данных о том, что риск сердечно-сосудистых заболеваний определяется не только традиционными факторами риска

и генетическими факторами, но также зависит от условий внутриутробного развития. В настоящее время популярен термин “фетальное программирование”, под которым подразумевается отрицательное влияние факторов окружающей среды в критический период внутриутробного развития, что приводит к долговременным структурным и функциональным нарушениям в развитии организма.

Наличие причинно-следственной связи между событиями во внутриутробном периоде жизни и последующими сердечно-сосудистыми заболеваниями предположил Barker et al. [6]. В дальнейшем эти данные были не только неоднократно подтверждены, но и расширены: обнаружена связь в области нарушенной толерантности к глюкозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии и хронических заболеваниях почек [7]. Взаимосвязь низкого веса при рождении, как маркера внутриутробного стресса, и артериальной гипертензии наиболее изучена [8]. Большинство исследований, за редким исключением, показало также, что низкий вес при рождении ассоциирован с ранней манифестацией ИБС, инсульта и других осложнений атеросклероза и АГ [9, 10], однако механизмы, ответственные за эту связь, остаются неясными.

Известно, что существует градиент распространенности сердечно-сосудистой патологии в Европе от Востока к Западу. Если ранее это объясняли лишь более высокой распространенностью факторов риска, неправильного образа жизни, питания, то в настоящее время стали уделять внимание условиям внутриутробного существования тех лиц, которые были рождены в период Второй Мировой войны. Больше всего пациентов было включено в исследование, в котором изучались субъекты, перенесшие голод в 1944–1945 гг в Нидерландах, когда были прекращены поставки продовольствия в зимнее время во время немецкой оккупации. Распространенность ИБС, нарушений липидного обмена и свертываемости были значительно выше у пациентов, перенесших голодание во внутриутробном периоде, по сравнению с пациентами, перенесшими голодание в детском возрасте. Основным предположением авторов являлась возможность влияния внутриутробного нутритивного голодания на диетические привычки, которые в дальнейшем способствовали развитию атерогенного нарушения метаболизма [11]. Более ранним исследованием влияния голодания на сердечно-сосудистую систему было изучение жителей Финляндии, которые родились в 1866–1868 гг. Преимуществом данного исследования является разделение участников на тех, кто родились до, во время и после периода голодания населения. Результаты показали, что в раннем младенческом и детском периоде был всплеск заболеваемости и смертности, а в дальнейшем изучаемая выборка не имела более высокого уровня сердечно-сосудистой заболеваемости [12].

Существенный вклад в понимание этой проблемы внесли исследования населения блокадного Ленинграда, которые продемонстрировали рост распространенности сердечно-сосудистой патологии среди тех, кто находился в условиях голода в ранние годы жизни. После значимого подъема распространенности артериальной гипертензии в 1942–1943 гг [2] были только единичные исследования состояния и заболеваемости жителей блокадного Ленинграда. Первым проспективным когортным исследованием в этой выборке стало исследование Sparen в 2004 г [4]. Было обследовано 3905 мужчин, рожденных в 1916–1935 гг и 1729 женщин, рожденных в 1910–1940 гг, около трети участников жили в Ленинграде во время Блокады. Основное исследование было проведено в 1980–1982 гг, в 1999 г повторно оценивалась смертность в этой выборке. Жители блокадного Ленинграда имели значимо более высокий уровень САД и ДАД, а также высокую смертность по причине ИБС и инсульта. Однако эти различия определялись только более значимой АГ и не зависели от социальных и биологических факторов, наиболее сильно частота инсульта была ассоциирована с АГ в группе пациентов, которые перенесли голод в подростковом периоде (9–15 лет). Интересным оказался факт, что вес женщин, перенесших голодание, был выше, что может свидетельствовать о наличии гиперкомпенсации питания после голодания. Результаты нашего исследования воспроизводят более высокую распространенность ожирения у женщин не по критерию повышения ИМТ, а согласно повышению окружности талии. У женщин также имела место повышенная распространенность гиперхолестеринемии. Настоящее исследование было направлено на выявление возможных отличий ЖБЛ от сопоставимой по возрасту группы лиц по распространенности ССЗ и факторов риска последних. С учетом пожилого возраста обследованной группы лиц, ожидалась высокая распространенность большинства факторов риска, в частности АГ, которая и составила 90%. Однако последняя была сопоставима с контрольной группой и составила 85%. В нашей группе не было выявлено каких-либо четких ассоциаций между ССЗ, факторами риска и перенесенным голоданием. Преобладание ИБС у субъектов, подвергшихся голоданию, не было подтверждено и в исследовании, которое было проведено Stanner et al. [5]. В этом исследовании, аналогично нашему, все обследуемые были разделены по признаку рождения во время или до Блокады — группы нутритивного дефицита во внутриутробном и младенческом периоде. Кроме того, была набрана группа сравнения, сопоставимая по возрасту, но не проживающая в период Блокады в Ленинграде. Результаты не продемонстрировали более высокого уровня ИБС, нарушений липидного и углеводного

обмена. Пациенты, которые перенесли внутриутробный дефицит питания, имели более выраженную эндотелиальную дисфункцию и более сильную взаимосвязь ожирения с АГ. В нашем исследовании разделение на группы в зависимости от периода рождения выявило лишь минимальные различия в виде более частой гипертриглицеридемии у лиц, которые перенесли Блокаду в старшем детском и подростковом возрасте. Однако, по сравнению с контрольной группой, ЖБЛ несколько чаще имели хроническую форму ИБС.

Исследование женщин, по данным Koupil et al., выявило более высокую распространенность рака молочной железы, у мужчин частота рака простаты была недостоверно выше [13].

Полученные данные можно интерпретировать как отсутствие какого-либо значимого в популяционном масштабе влияния перенесенного голодания на сердечно-сосудистый риск. Однако можно предположить, что лица, для которых перенесенное голодание в детском возрасте сказалось негативно на здоровье, по тем или иным причинам могли не попасть в исследуемую когорту в силу того, что они либо уже имели летальный исход, либо были неспособны принять участие в исследовании. Косвенным указанием на это является преобладание лиц женского пола, так как смертность мужчин ожидаемо выше в данных группах лиц. Одним из ограничений исследования является срок его проведения после воздействующего фактора, в силу чего мы не можем в полной мере судить о состоянии здоровья всей популяции, так как она уже подвергалась “естественному отбору”, и мы могли обследовать лишь лиц, имеющих удовлетворительное здоровье на момент исследования. Однако отсутствие среди этих лиц какого-либо значимого повышения распространенности ожирения, сахарного диабета, гипергликемии является важным научным фактом, указывающим на то, что феномен компенсации питания после голодания может не сказываться на отдаленном прогнозе.

Обнаруженный более высокий уровень ЛПВП может быть случайной находкой, но может отражать

наличие некоторой селекции в избранной группе — лица с более высокими уровнями ЛПВП могли оказаться менее подверженными негативному воздействию голодания на СС риск.

К другим ограничениям исследования следует отнести трудность оценки степени голодания во время Блокады, основанной только на информации, полученной при опросе, и отсутствием объективных способов оценки. Следует иметь в виду, что все лица, набранные случайно в группу контроля, перенесли Великую Отечественную Войну в других регионах СССР, где также имело место неполноценное питание, степень которого объективно оценить невозможно.

Интересно, что сравнительный анализ показателей уровня факторов риска и ССЗ среди лиц, родившихся до наступления Блокады, по сравнению с теми, которые родились во время Блокады, не выявил значимых различий. Только лица, перенесшие блокаду в старшем детском и подростковом возрасте, имели значимо чаще гипертриглицеридемию по сравнению с теми, кто пережил Блокаду в раннем детском и внутриутробном периоде. Безусловно, выводы этой части работы могут быть лишь предварительными в связи с небольшим числом наблюдений лиц, рожденных в осажденном Ленинграде. Однако отсутствие различий в данном случае невозможно объяснить наличием искусственного смещения пациентов в сторону преобладания здоровых, так как группа рожденных во время Блокады по определению была моложе и шансы дожития среди этих лиц были выше. Возможно, что отдаленные последствия голодания по прошествии десятилетий не столь сильно сказываются на состоянии здоровья, тогда как вступают в силу другие факторы образа жизни и генетической предрасположенности, которые определяют риск.

Таким образом, проведенное исследование не позволило выявить существенного вклада факта пребывания или рождения во время Блокады Ленинграда на частоту сердечно-сосудистых факторов риска и уровень самих сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 1235–9.
- Pavlov D. *Leningrad 1941: the blockade.* Chicago: University of Chicago Press, 1965.
- Barker DJP. The intrauterine origins of cardiovascular disease and obstructive lung disease in adult life. *J R Coll Physicians Lond.* 1991; 25: 12933.
- Sparén P, Vågerö D, Shestov DB. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328 (7430): 11–6.
- Stanner SA, 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. *BMJ* 1997; 315: 1342–8.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564–7.
- Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol.* 2004; 180: 1–16.
- Lenfant C. Low birth weight and blood pressure. *Metabolism* 2008; 57, Suppl. 2: S32–5.
- Leon D, Lithell H, Vågerö D, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women. *BMJ* 1998; 317: 2415.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke* 2000; 31: 86974.
- Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Ravelli AC, et al. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 185, 1–2: 93–8.
- Kannisto V, Christensen K, Vaupel JW. No increased mortality in later life for cohorts born during famine. *American Journal of Epidemiology* 1997; 145, 11: 987–94.
- Koupil I, Plavinskaja S, Parfenova N, et al. Cancer mortality in women and men who survived the siege of Leningrad (1941–1944). *Int J Cancer* 2009; 124, 6: 1416–21.