

ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Нетребенко О.К., 2005

О.К. Нетребенко

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ХАРАКТЕРА ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ

Нестле Фуд, Москва

На протяжении многих лет основным предметом исследования питания детей грудного возраста было изучение норм потребления отдельных пищевых веществ, адекватности вскармливания для обеспечения роста и развития. В последние годы наблюдается заметное изменение интереса исследований детского питания в направлении изучения влияния питания на ранних этапах развития на состояние здоровья в последующие годы жизни.

Первым исследованием этого направления была работа D. Barker, который в 1995 г. опубликовал результаты исследований, проведенных в Англии. В ходе этой работы было проведено сопоставление массы тела при рождении 16 000 мужчин и женщин, родившихся в период с 1911 по 1930 гг. в Хертворшире, с летальностью от ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 1). Было выявлено, что рождение с малой массой тела (< 2500 г) увеличивало почти в 2 раза показатели летальности от ИБС. Анализ

полученных данных показал, что в группе пациентов, родившихся малой массой тела, чаще встречались случаи гипертонии и инсулиннезависимого сахарного диабета (СД), так называемого инсулинрезистентного или метаболического синдрома (МС). Так, в группе мужчин, родившихся массой тела менее 2500 г, частота случаев СД и снижения толерантности к глюкозе была в 3 раза выше по сравнению с теми, кто родился массой тела 3400—3800 г [1]. Эта связь была подтверждена другими крупными эпидемиологическими исследованиями в Англии, США и Швеции [2, 3].

В дальнейших исследованиях, проведенных в Австралии и Великобритании была прослежена взаимосвязь массы тела при рождении с уровнем артериального давления (АД) и кортизола в плазме крови [4]. Было продемонстрировано, что рождение с низкой массой тела связано с повышением уровня кортизола плазмы натоцка у жителей всех выбранных регионов. Статистический анализ продемонстрировал снижение уровня кортизола на 23,9 нмоль/л на каждый килограмм увеличения массы тела при рождении. Уровень кортизола положительно коррелировал с АД наблюдаемых субъектов. Это исследование позволяет предположить, что возможным механизмом влияния является повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у детей с низкой массой тела при рождении.

Изучение историй развития 14 611 мужчин и женщин, родившихся в 1915—1929 гг. в Швеции, показало, что дефицит каждые 1000 г массы тела при рождении повышает на 70% риск развития ИБС у мужчин [5].

Низкая масса тела ребенка при рождении и недоношенность во многих случаях являются показателями дефицита отдельных (или многих нутриентов) и/или перенесенной гипоксии и отражают усилия плода адаптироваться к неблагоприятным условиям внутриутробного существования. Не исключено влияние каких-то дополнительных факторов, на-

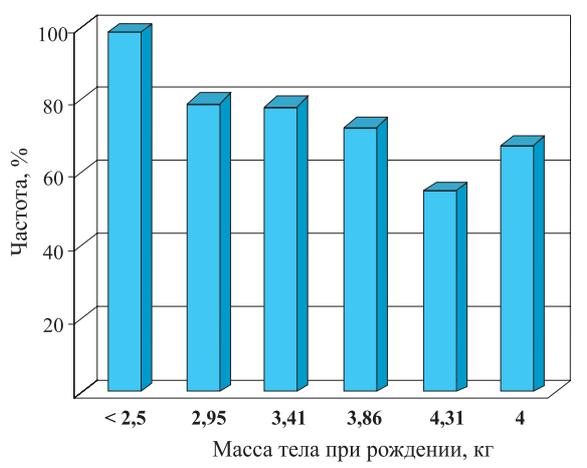


Рис. 1. Летальность от ИБС в зависимости от массы тела при рождении. *

* анализ историй болезни 15 700 людей в возрасте от 55 до 75 лет [1].

пример, социальных условий или образа жизни. Однако следует отметить, что закономерности влияния малой массы тела на развитие ИБС найдены во всех социальных группах.

В дальнейших исследованиях ученым удалось показать, что не только малая масса тела при рождении, но и так называемый «скачок роста» или увеличение прибавки массы и роста детей, родившихся массой менее 2500 г, достоверно увеличивают риск развития ИБС. По мнению исследователей, атеросклеротические нарушения, ведущие к ИБС, являются следствием плохого пренатального питания и гипоксии с последующим усиленным постнатальным питанием.

Роль раннего постнатального питания, прибавки массы тела на первом году жизни и последующего АД изучали Y. Cheung с соавт. [6], которые на протяжении 30 лет наблюдали за ростом, развитием и характером АД у 122 субъектов, родившихся массой тела менее 2500 г. Исследователи доказали, что более высокие массо-ростовые показатели у детей в возрасте 6—18 месяцев сопровождалась более высоким уровнем АД в возрасте 30 лет.

Близкие результаты получены в последних по времени работах, где удалось обнаружить, что повышенная прибавка массы тела у недоношенных детей на первом году жизни приводила в возрасте 13—16 лет к более высоким показателям уровня проинсулина в плазме крови, то есть являлась фактором риска развития резистентности к инсулину и развитию СД II типа [7].

Большинство закономерностей отдаленного влияния питания на развитие МС было получено при изучении недоношенных детей. Однако в развитых странах количество недоношенных и детей с внутриутробной гипотрофией по статистике не превышает 5—6% от общего количества детей и не может объяснить рост числа детей с ожирением и инсулинрезистентным СД. Поэтому особый интерес представляют крупные когортные эпидемиологические исследования, изучающие влияние прибавки массы тела у здоровых доношенных детей на первом году жизни на развитие ожирения в более старшем возрасте. Одно из таких исследований было проведено в США [8]. В исследование были включены почти 28 000 новорожденных детей из 12 штатов США. Все дети получали питание в соответствии с выбором родителей; наблюдение и антропометрию проводили на протяжении первых 7 лет жизни. Эта работа показала, что высокая прибавка массы тела в первом полугодии жизни достоверно коррелирует с развитием ожирения у детей в возрасте 7 лет (рис. 2). Аналогичная работа, проведенная в Великобритании, также показала достоверную корреляцию ожирения у детей в возрасте 5 лет с прибавкой массы тела в первом полугодии жизни [9].

По мнению T. Wilkin и соавт. [10], избыточная прибавка массы тела детей в раннем возрасте впоследствии становится риском развития МС. Эти данные вызывают оправданную обеспокоен-

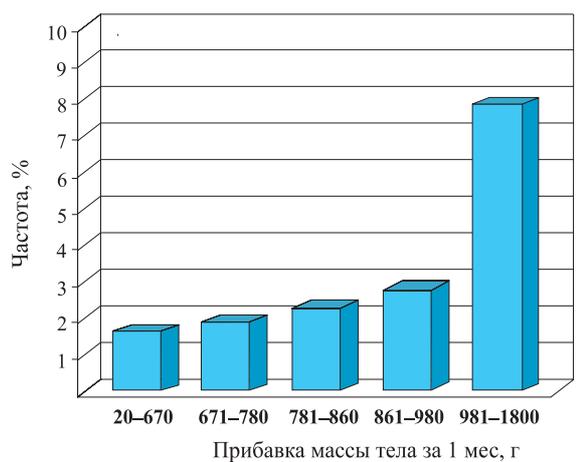


Рис. 2. Месячные прибавки массы тела на первом году жизни и частота выявления ожирения у детей в возрасте 7 лет. *

* по данным [8].

ность медицинской общественности вследствие широкого распространения в развитых странах ожирения и СД. В США число детей с ожирением удвоилось за последние 30 лет. Также вызывает беспокойство педиатров тот факт, что за последние 20 лет достоверно увеличились масса тела и рост детей дошкольного возраста. Не исключено, что существует реальная связь этих событий.

Суммируя результаты многочисленных эпидемиологических исследований, можно сказать, что малая масса тела ребенка при рождении и высокая прибавка массы тела на первом году жизни являются фактором риска повышения АД и нарушения секреции инсулина во взрослом возрасте [11].

К сожалению, большинство исследований у здоровых доношенных детей проводились без учета потребления отдельных ингредиентов, что могло бы прояснить причинно-следственные взаимодействия. Тем не менее, в двух исследованиях проводили анализ рационов детей грудного и раннего возраста и сопоставление его с индексом массы тела детей более старшего возраста. По данным M. Rolland-Cachera и соавт. [12], только потребление белка с высокой степенью достоверности влияло на индекс массы тела у детей в возрасте 8 лет. В исследованиях Scaglione S. с соавт. [13] было обнаружено, что дети с ожирением в возрасте 5 лет имели достоверно более высокое потребление белка в возрасте 1 года. Ранее в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что у новорожденных крысят отложение жира прямо коррелирует с уровнем белка в рационе и не зависит от потребления углеводов [14].

Механизмы влияния нарушения питания на ранних этапах развития

В настоящее время продолжается поиск механизмов влияния нарушения питания плода и новорожденного на риск развития артериальной гипер-

тензии и ИБС. Одной из уже упомянутых теорий является «эндокринная» гипотеза. Считается, что нарушения питания и внутриутробная гипоксия вызывают нейроэндокринные нарушения у плода, вовлекающие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая может служить медиатором этого влияния.

Другим возможным механизмом влияния считается сосудистая эндотелиальная дисфункция, которая была выявлена у взрослых, родившихся малой массой тела [15]. Сосудистая эндотелиальная дисфункция в этой работе по силе своего воздействия в качестве фактора риска развития атеросклероза равнялась курению.

Недостаточное питание плода, которое может быть следствием не только недостаточного питания матери, но и нарушения развития плаценты и токсикоза беременных, нарушает способность клеток поджелудочной железы к адекватной секреции инсулина и является фактором риска развития инсулин-резистентного СД [10].

По мнению А. Lucas, у недоношенных детей, получавших на первом году жизни «усиленное» питание, нарушается секреция лептина или, возможно, снижается чувствительность гипоталамуса к лептину. Известно, что лептин секретируется адипоцитами и действует как сигнал «сытости» в гипоталамусе [11].

Исследования метаболизма холестерина у детей в возрасте 8—12 лет, родившихся недоношенными с внутриутробной гипотрофией, показало снижение эффективности всасывания холестерина и более высокий уровень синтеза холестерина по сравнению с группой детей без признаков гипотрофии. Возможно, нарушение внутриутробного роста является дополнительным механизмом неблагоприятного влияния недоношенности и гипотрофии на сердечно-сосудистые заболевания взрослого человека [16].

Изучения последствий нарушения питания на ранних этапах развития позволило сформулировать концепцию «программирования» питанием [11]. Согласно этой концепции, программирование питанием может произойти только в определенные периоды жизни, так называемые «критические» периоды или «критические окна». Воздействия в моменты повышенной чувствительности — критические периоды жизни — имеют долговременные последствия для здоровья и жизни человека. В биологии понятие программирования существует с давних пор под названием импринтинга. Метаболическим импринтингом называют феномен, при котором воздействие определенных факторов в критическом периоде развития организма вызывает стойкие метаболические изменения, сохраняющиеся в дальнейшей жизни. Метаболический импринтинг является адаптивным феноменом, хорошо изученным биологами. Большинство исследователей считают, что период внутриутробного и раннего постнатального развития является критическим периодом для метаболического импринтинга.

Исследования программирования питанием у животных показали, что питание в критические периоды развития мозга имеет необратимое влияние на размер мозга, число нейронов, поведение, память и другие показатели развития нервной системы [17]. Согласно экспериментальным данным D. Hill и соавт. [18], у крыс недостаточное белковое питание плода приводит к долговременному снижению числа клеток поджелудочной железы и нарушению секреции инсулина.

По экспериментальным данным использование в период введения прикорма диеты с высоким содержанием углеводов приводит к пожизненному увеличению активности ферментов синтеза холестерина и других липидов. У приматов избыточное питание в раннем возрасте приводило к ожирению после достижения половой зрелости [19].

А. Lucas в сотрудничестве с С. Hales получили не прямые доказательства наличия метаболических нарушений, связанных с характером раннего питания у экспериментальных животных. У потомства крыс, получавших ограниченное белковое питание в период беременности, было выявлено двойное увеличение активности фосфоэнолпируваткарбоккиназы (ключевой фермент глюконеогенеза) и снижение в 2 раза активности глюкокиназы (ключевой фермент гликолиза). Это нарушение активности ферментов приводило в резкому сдвигу метаболизма углеводов в печени в направлении, противоположном действию инсулина [11, 20, 21].

Интересные результаты были показаны в работе С. Charman и соавт. [22], изучавших в эксперименте влияние потребления жира в период беременности на активность липопротеинлипазы и экспрессии генов, сохранявшихся в дальнейшей жизни. Результаты работы показали, что рацион, содержащий высокий уровень омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в период беременности сопровождался более высоким уровнем липопротеинлипазы и снижением уровня триглицеридов после высокожирового рациона у потомства. По-видимому, стойкие изменения метаболизма под влиянием питания на ранних этапах развития являются ключевым процессом адаптивной перестройки организма.

Существует несколько предположений о возможном механизме влияния фетального и постнатального питания на метаболизм. Наиболее вероятной представляется теория эпигенетической регуляции. Клеточная дифференциация характеризуется стабильной способностью экспрессии определенного количества генов в соответствии с поступающими стимулами. Эта стабильность обеспечивается эпигенетическими механизмами, которые позволяют контролировать некоторые наследственные свойства [23]. Важно отметить, что эти эпигенетические изменения могут быть мейозно-митозно наследственными и, следовательно, могут наследоваться при репликации соматических клеток. Эпигенетические механизмы поддерживают специфичность

экспрессии генов, характерных для разных тканей и клеток. Так, экспрессия генов в гепатоцитах отличается от экспрессии генов в нейронах или жировых клетках [24].

Прямые доказательства влияния алиментарных факторов на эпигенетическую генную регуляцию получены в экспериментальных условиях. R. Waterland и соавт. [25] исследовали 3 группы новорожденных крысят (маловесные, нормальные, с крупным весом) в соответствии с питанием матери во время беременности. С момента введения прикорма все крысята стали получать одинаковое, стандартное питание. Далее, у этих животных изучали функциональное состояние эндокринного аппарата поджелудочной железы. У маловесных животных было обнаружено стабильное 70% снижение концентрации инсулин 2 мРНК. Снижение экспрессии гена в локусе инсулин 2 подтверждает наличие эпигенетических изменений, сопровождающихся нарушением экспрессии гена. Таким образом, нутритивные факторы в период раннего развития реально влияют на эпигенетические механизмы, которые лежат в основе метаболической дифференцировки.

К настоящему времени известны некоторые процессы реализации эпигенетических механизмов, которые включают ДНК-метилирование, различные модификации белков гистона, которые «упаковывают» ДНК в ядре клетки (включая ацетилирование, метилирование и действие убихинона), сопровождающиеся далее ауторегуляцией специфических факторов транскрипции [26]. Метилирование ДНК (добавление метильной группы к углеродному атому цитозина в 5-й позиции в составе цитозин-гуанин динуклеотида) считается фундаментальным механизмом, ответственным за эпигенетический контроль экспрессии гена и поддержание целостности генома. Процесс метилирования ДНК зависит от наличия достаточного количества отдельных нутриентов в плазме крови и тканях организма. Например, дефицит цинка в экспериментальных моделях снижает использование метильных групп и приводит к снижению метилирования ДНК в гепатоцитах. Дефицит селена снижает метилирование ДНК в энтероцитах и гепатоцитах крыс [27].

Обогащение рациона экспериментальных беременных и лактирующих животных нутриентами-донаторами метильных групп приводило к усилению процессов метилирования ДНК у новорожденных

крысят и меняло их фенотип в направлении оздоровления и увеличения продолжительности жизни [28].

Изучение экспрессии гена клеток поджелудочной железы в экспериментальных условиях позволяет утверждать, что раннее постнатальное питание может определять построение и поддержание эпигенетических механизмов, ответственных за клеточно-специфическую активность гена на протяжении всей жизни. Более того, эти данные позволяют предполагать, что «импринтированные» гены генома обладают повышенной чувствительностью к факторам окружающей среды [25].

Возможно, в развитии МС у детей, перенесших неблагоприятный внутриутробный период и получавших постнатально избыточное питание, задействовано сразу несколько механизмов, включающих эндокринные нарушения и метаболические, связанные с эпигенетической регуляцией, процессы.

К настоящему времени высказаны интересные гипотезы о механизме связи избыточного потребления белка в раннем детстве с последующим развитием ожирения и инсулинрезистентного СД. Высокое потребление белка приводит к повышению уровня инсулиногенных аминокислот в плазме крови, которые активизируют секрецию инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) у детей. В работе Норре С. и соавт. [29] доказано, что повышенное потребление белка стимулирует секрецию ИФР1 у детей в возрасте 2 лет. Известно, что ИФР1 стимулирует пролиферацию адипоцитов, увеличенное количество которых в сочетании с другими неблагоприятными факторами может способствовать развитию ожирения у детей. В экспериментальных условиях было доказано, что повышение уровня белка в рационе повышало экспрессию генов ИФР1, причем не во всех тканях, а только в адипоцитах [30]. Исследования новорожденных обезьян, получавших смеси с разным содержанием белка (11 г/л и 15 г/л), показали, что при использовании в течение месяца смеси с более высоким содержанием белка достоверно повышался уровень инсулина в плазме крови и прибавка в массе тела превышала таковую на грудном вскармливании или кормлении смесью с низким содержанием белка [31].

Изучение этих фундаментальных процессов позволяет оценить огромную биологическую роль питания на ранних этапах развития в формировании здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 5/2005, приложение № 7.

Нетребенко О.К.

Литература

1. Barker D. // Br. Med. J. — 1995. — Vol. 311. — P. 171—174.
2. Eriksson J.G., Forsen T., Tumilehto J. // Br. Med. J. — 1999. — Vol. 318. — P. 427—431.
3. Leon D.A., Lithell H.O., Vagero D. et al. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 241—245.
4. Phillips D.I., Walker B.R., Reynolds R.M. et al. // Hypertension. 2000. Vol. 35. — P. 1301—1310.
5. Eriksson J.G., Forsen T., Tumilehto J. // Br. Med. J. — 2001. — Vol. 322. — P. 949—953.
6. Cheung Y.B., Low L., Osmond C. et al. // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 795—805.
7. Singhal A., Fewtrell C., Cole T., Lucas A. // Lancet. 2003. Vol. 28, № 361 (9376). P. 2248—2249.
8. Stettler N., Zemel B., Kumanyika S. et al. // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109. — P. 194—199.
9. Ong K., Ahmed M., Emmett P. et al. // BMJ. — 2000. — Vol. 320 — P. 967—971.
10. Wilkin T., Metcalf B., Murphy M. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 3468—3472.
11. Lucas A. // J. Nutr. — 1998. — Vol. 128, № 2. — 401S—406S.
12. Roland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrouit M., Bellisle F. // International Journal of obesity and related metabolic disorders. — 1995. — Vol. 19. — P. 573—578.
13. Scaglioni S., Apostoni C., De Notaris R. et al. // Int. J. of Obesity. 2000. Vol. 24. P. 777—781.
14. Kim S-H., Mauron J., Gleason R. et al. // J. Vit. Nutr. Res. — 1991. — Vol. 61. — P. 166—179.
15. Leeson C.P., Kattenhorn M., Morley R. et al. // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 1264—1270.
16. Mortaz M., Fewtrell M.S., Cole T. et al. // Arch. Dis. Child. — 2001. — Vol. 84. — P. 212—217.
17. Smart J. // XII international congress of nutrition. — London, 1986. — P. 74—78.
18. Hill D.J., Diville B. // Ped. Res. — 2001. — Vol. 48. — P. 269—274.
19. Park K.S., Kim S.K., Kim M.S. et al. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — P. 3085—3090.
20. Hales CN, Desai M, Ozanne S.B. et al. // Biochem. Soc. Trans. — 1996. Vol. 24. — P. 341—350.
21. Hales C.N., Ozanne S.E. // The J. of physiology. — 2002. — Vol. 54, № 1. — P. 5—10.
22. Chapman C., Morgan L. Murphy M. // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 146—151.
23. Reik W., Dean W., Walter J. // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 1089—1093.
24. Waterland R., Jirtle R. // Molecular and cellular Biology. — 2003. Vol. 23. — P. 5293—5300.
25. Waterland R., Garza C. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — P. 357—364.
26. Bird A. // Genes and Development. — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 6—21.

27. Friso S., Choi S-W. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — 2382S—2387S.
28. Cooney C.A., Dave A.A., Wolff G.L. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — 2393S—2400S.
29. Hoppe C., Molgaard C., Lykke B. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. Vol. 79. — P. 494—501.
30. Brameld J.M., Atkinson J.L., Saunders J.C. et al. // J. Anim. Sci. — 1996. — Vol. 74, № 8. — P. 1832—1841.
31. Lonnerdal B., Kelleher S., Lien E. // J. Ped. Gastroent. Nutr. — 2003. — Vol. 36. — P. 531.