

Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики

А. Б. Хурасева, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ФПО¹

И. В. Кузнецова, профессор, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

Correlation of body weight at birth with risk of cardiovascular disease and possibility of cardiovascular prophylaxis

A. B. Khurasev, I. V. Kuznetsova

Kursk State Medical University, Kursk; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

Результаты ретроспективного анализа и одномоментного исследования, проведенного среди 352 девочек-подростков и 952 женщин в постменопаузе, демонстрируют, что патология сердечно-сосудистой системы (ССС) может быть запрограммирована в антенатальном периоде. Массо-ростовые показатели новорожденного являются важной морфофункциональной характеристикой человека и могут использоваться не только для оценки физического развития на протяжении всей жизни, но и как маркер риска той или иной соматической патологии. Своевременное выявление факторов риска нарушений здоровья подростка и их адекватная коррекция могут существенно улучшить результаты кардиоваскулярной профилактики. Не меньшее значение имеет предотвращение недостаточного или избыточного набора массы тела в период внутриутробного развития, которого можно достичь с помощью назначения витаминно-минеральных комплексов беременным женщинам.

Ключевые слова: новорожденные, подростки, синдром задержки развития плода, масса тела, внутриутробное развитие, сердечно-сосудистые заболевания, кардиометаболический риск, профилактика.

Summary

The results of a retrospective analysis and a one-stage study conducted among 352 teenage girls and 952 postmenopausal women demonstrate that pathology of the cardiovascular system (CVS) can be programmed in the antenatal period. Mass and growth indicators of the newborn are an important morphofunctional characteristic of a person and can be used not only to assess physical development throughout life, but also as a marker of risk of one or another somatic pathology. Timely identification of risk factors for adolescent health disorders and their adequate correction can significantly improve the results of cardiovascular prophylaxis. Equally important is the prevention of insufficient or excessive weight gain during fetal development, which can be achieved by prescribing vitamin-mineral complexes to pregnant women.

Key words: newborns, adolescents, intrauterine growth restriction syndrome, body weight, prenatal development, cardiovascular pathology, cardiometabolic risk, prophylaxis.

Здоровье человека определяется генетическими и средовыми факторами, но факторы внешней среды начинают реализовывать свои позитивные и негативные эффекты задолго до рождения, еще во внутриутробном периоде жизни [1, 2]. Взаимосвязь между характеристиками внутриутробного развития и различными заболеваниями во взрослой жизни в настоящее время представляет предмет активного изучения [3–5].

Накопленные к сегодняшнему дню исследования свидетельствуют, что истоки значительной части сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) берут свое начало в антенатальном периоде [6]. Особенности антенатального развития, приводящие к дефициту или избытку массы тела при рождении, способны нарушать метаболическую стабильность, снижать адаптационные возможности организма, реализующи-

еся через деятельность эндокринной, иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем (ССС). Имеются сведения о том, что отклонения массы тела при рождении связаны с постнатальной заболеваемостью на разных этапах постнатального развития и являются фактором риска различных патологических процессов у взрослых лиц [2, 7].

В литературе имеются исследования, посвященные изучению адаптации и становлению ССС в зависимости от массы тела при рождении у детей в раннем неонатальном периоде. Не меньший интерес представляет вопрос о том, как нарушения процесса внутриутробного развития могут влиять на отдаленный риск кардиоваскулярной патологии [6–8]. Установлено, что малая масса тела при рождении связана с меньшими значениями диастолического диаметра полости правого желудочка, полости левого предсердия и толщины межжелудочковой

перегородки [8, 9], а синдром задержки развития плода (СЗРП) ассоциирован с увеличением частоты ССЗ в старших возрастных группах [10].

Эти данные позволяют использовать массу тела новорожденного в качестве объективной характеристики, отражающей особенности внутриутробного развития, а также ближайший и отдаленный риск развития соматической патологии.

Цель исследования: определить влияние массы тела при рождении на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования

Представленные результаты основаны на данных, полученных при проведении ретроспективного анализа состояния здоровья у 352 дево-

чек-подростков в возрасте 13–18 лет. Все девочки родились от доношенной беременности и были разделены на три группы в зависимости от массы тела при рождении: I группа ($n = 170$) — с малой массой (2000–2800 г), II группа ($n = 182$) — с нормальной (3200–3600 г) и III группа ($n = 178$) — с большой массой тела (4000–4800 г). В группах проведен ретроспективный анализ заболеваемости на основе медицинской документации. В рамках клинического осмотра внимание акцентировалось на антропометрических показателях и признаках дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Применялись общеклинические методы диагностики, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, определение содержания гормонов в плазме периферической крови. Анализ крови на содержание гормонов выполнялся на 3–5-й день менструального кровотечения. Оценивались уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), кортизола, прогестерона, тестостерона, эстрадиола.

Ретроспективный анализ заболеваемости проведен также у 952 женщин в постменопаузе, которые были разделены на аналогичные группы с учетом веса при рождении: 312 женщин, родившихся с малой массой тела; 276 женщин, имевших нормальную массу тела при рождении; 364 женщины с макросомией.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Statgrafics и Microsoft Excel. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Подростковый возраст является одним из критических периодов развития организма, когда в функционировании всех систем отмечаются наибольшее напряжение и лабильность. С этой точки зрения пубертат представляет интерес для прогноза и оценки функционирования разных систем взрослого организма, в том числе сердечно-сосудистой.

По результатам проведенного обследования, только 10,0 % девочек, родившихся с малой массой тела, и 12,9 % девочек, родившихся с большой массой тела, были признаны здоровыми. В структуре заболеваемости у девочек, родившихся с полярными значениями массы тела, преобладали частые острые респираторные вирусные инфекции (56,5 и 69,7 %) и аллергические заболевания (23,5 и 34,8 %).

Исключительно у девочек, родившихся с малой массой тела, выявлялись фенотипические признаки недифференцированных форм ДСТ: пролапс митрального клапана и вегетативно-сосудистая дистония ($16,5 \pm 2,8\%$). У девушек, родившихся с крупной массой тела, преобладала эндокринная патология; значительную долю среди заболеваний занимал сахарный диабет (СД), который диагностировался в 11,7 раза чаще, чем во II (контрольной) группе ($12,9 \pm 2,5\%$ против $1,1 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$). У девочек I группы эндокринной патологии не было выявлено.

Синдром ДСТ, очевидно, связан с риском сердечно-сосудистой патологии [11]. Нарушения углеводного обмена также являются фактором риска развития ССЗ, начиная с периода детства [12]. Ведущие роли в развитии сердечно-сосудистых нарушений принадлежат инсулинорезистентности и дислипидемии, которые, в свою очередь, провоцирует и усугубляет ожирение.

Среди многочисленных факторов, предрасполагающих к ожирению, рассматриваются нарушения внутриутробного метаболизма и развитие инсулинорезистентности еще до рождения ребенка [13]. Большая масса тела новорожденного ассоциируется с повышенным риском ожирения в подростковом возрасте [14]. Повышение массы тела на каждый килограмм в возрасте старше 18 лет увеличивает риск развития АГ на 5 %, а прибавка в весе 8,0–10,9 кг связана с увеличением риска ССЗ в 1,6 раза [15]. По данным отечественных авторов, у больных ожирением АГ диагностируется в 73,3 %, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 57,3 % наблюдений. В группе больных ИБС ожирение встречалось у 62 %, среди пациентов с АГ — у 58 % [12].

Поскольку связь между избыточным весом и ССЗ установлена [16], мы сочли целесообразным проанализировать значения массы тела в исследуемых группах как в пубертатном, так и перименопаузальном периоде жизни. У девочек, родившихся с большой массой тела, в пубертатном периоде также сохранялся более высокий показатель веса. Масса тела в данной группе была в среднем на 8 кг больше, чем у девочек I группы, и в среднем на 4 кг больше по сравнению со II группой.

Аналогичные закономерности наблюдались в периоде менопаузального перехода: средняя масса тела женщин I группы ($63,9 \pm 2,1$ кг) была на 9,5 кг меньше, чем во II группе ($73,4 \pm 1,4$ кг; $p_{1-2} < 0,001$), и на 13 кг меньше, чем в III группе ($76,9 \pm 2,4$ кг; $p_{1-3} < 0,001$). Соотношение избытка и дефицита массы тела у женщин сравниваемых групп представлено на рис. 1. Дефицит массы тела чаще отмечался в I группе ($11,5 \pm 1,8\%$) по сравнению со II ($1,4 \pm 0,7\%$; $p_{1-2} < 0,001$) и III ($3,8 \pm 1,0\%$; $p_{1-3} < 0,001$) группами. Доля женщин с избытком массы тела (10 % и более) была наибольшей в III группе (73,1 %). Однако доля женщин с превышением массы тела на 40 % была эквивалентна в I (11,4 %) и III группах (11,5 %), что демонстрирует риск ожирения в старшем возрасте у детей, родившихся с низкой массой тела.

Таким образом, как низкий вес при рождении, ассоциированный с синдромом ДСТ и его последствиями, так и большая масса тела, связанная с ожирением во взрослой жизни, определяют повышенную вероятность развития ССЗ. Исходя из этого, девушки и женщины, родившиеся с аномальной массой тела, должны быть отнесены к группе кардиометаболического риска.

В период полового созревания нарушения физического развития тесно связаны с особенностями эндокринного статуса [3, 5, 7]. Формирование соматической патологии часто поддерживается гормональным дисбалансом, или провоцирует его, или имеет с ним общее происхождение. Это обуславливает интерес к изучению уровней пептидных и стероидных гормонов у девушек с аномальной массой тела при рождении.

Результаты оценки уровней гормонов у девушек 17–18 лет представлены в таблице. В группе девушек, рожденных с низкой массой тела, наблюдались достоверные сниженные, по сравнению с контрольной группой, концентрации эстрадиола как в 17–18 лет (см. табл.), так и в более ранние сроки пубертата — 15–16 лет ($132,8 \pm 18,7$ против $187,7 \pm 20,3$ нмоль/л; $p < 0,05$). Средний уровень прогестерона в I группе также был снижен по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а кортизола, напротив, повышен ($p < 0,01$), как и уровни ЛГ ($p < 0,05$) и ФСГ ($p < 0,01$).

В III группе уровень эстрадиола был достоверно выше по сравнению с контролем для 15–16 лет ($282,6 \pm 28,8$ против $187,7 \pm 20,3$ нмоль/л; $p < 0,01$) и в 17–18 лет (см. табл.). Кроме того, у девушек, родившихся с большой массой тела, отмечался достоверно сниженный средний уровень прогестерона ($p < 0,05$) при повышении концентраций кортизола ($p < 0,05$), ТТГ ($p < 0,05$), пролактина ($p < 0,01$) и ЛГ ($p < 0,01$). Эти отклонения отражают дисфункцию центральных регулирующих структур и периферического стероидогенеза у девушек, рожденных с аномальной массой тела.

В репродуктивном периоде яичниковые стероиды обеспечивают не только адекватное функционирование половой системы, но и участвуют в процессах метаболизма. Это становится особенно очевидным в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, когда единственной функцией половых стероидных гормонов остается поддержание гомеостаза. Можно предположить, что особенности гормонального баланса в пубертатном периоде отразятся на течении климактерия.

Менопауза считается одним из важнейших факторов риска метаболических нарушений, приводящих к развитию ССЗ [17]. Возраст менопаузы, в свою очередь, отрицательно коррелирует с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. С этой точки зрения, представляет интерес оценка возраста наступления менопаузы у женщин сравниваемых групп. Средний возраст менопаузы в I группе составил $46,2 \pm 0,5$ против $49,9 \pm 0,8$ года у пациенток группы контроля ($p_{1-2,1-3} < 0,001$) и $52,7 \pm 0,4$ года в III группе, что было сопоставимо с группой контроля.

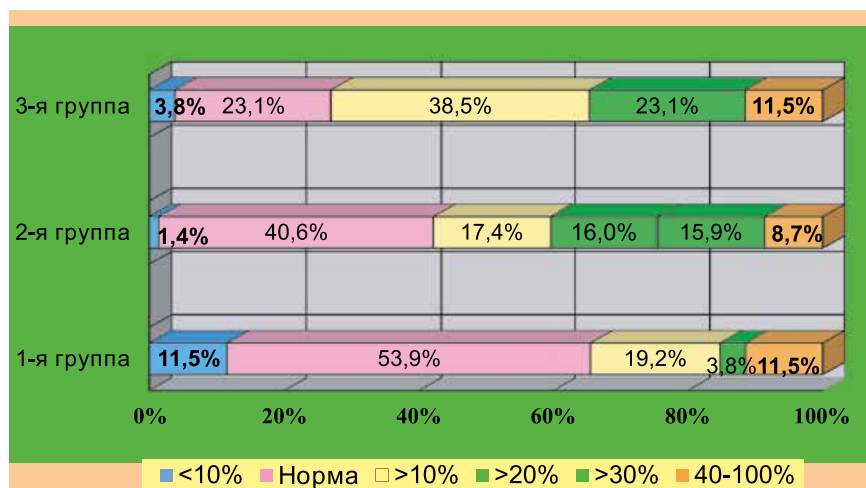


Рисунок 1. Отклонения показателя массы тела у женщин исследуемых групп.

Таблица
Гормональные показатели в раннюю фолликулярную фазу цикла у девочек сравниваемых групп в возрасте 17–18 лет ($M \pm m$)

Параметры	Возраст: 17–18 лет			p
	1-я группа, n = 50	2-я группа, n = 57	3-я группа, n = 59	
ЛГ, МЕ/л	$7,9 \pm 0,8$	$5,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,5$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ФСГ, МЕ/л	$6,3 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,6$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$
ПРА, мМЕ/л	$249,5 \pm 22,2$	$238,5 \pm 21,2$	$392,2 \pm 29,9$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ТТГ, мМЕ/л	$1,9 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,8$	$5,8 \pm 1,2$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
ТЗ, нг/мл	$7,7 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,9$	$8,7 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Т4, нг/мл	$20,0 \pm 3,9$	$19,4 \pm 1,4$	$20,4 \pm 1,4$	$p > 0,05$
Кортизол, нмоль/л	$344,1 \pm 12,5$	$281,3 \pm 16,0$	$335,5 \pm 16,4$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Эстрадиол, пмоль/л	$110,6 \pm 22,2$	$182,2 \pm 18,8$	$385,2 \pm 30,8$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
Прогестерон, нмоль/л	$0,9 \pm 0,2$	$2, \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,2$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Тестостерон, нмоль/л	$2,0 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,7$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Преждевременная недостаточность яичников была диагностирована только у женщин I группы ($4,2 \pm 1,1\%$; $p_{1-2,1-3} < 0,001$). Ранняя менопауза (до 45 лет) в I группе наблюдалась в три раза чаще, чем во II ($33,3 \pm 2,7$ против $11,6 \pm 1,9\%$; $p_{1-2} < 0,001$) и III ($7,7 \pm 1,4\%$; $p_{1-3} < 0,001$) группах. Своевременная менопауза (45–55 лет) достоверно чаще ($79,7 \pm 2,4\%$) встречалась во II (контрольной) группе по сравнению с I ($62,5 \pm 2,7\%$; $p_{1-2} < 0,001$) и III ($57,7 \pm 2,6\%$; $p_{2-3} < 0,001$) группами. Поздняя менопауза в III группе зарегистрирована у каждой третьей женщины ($34,6 \pm 2,5\%$), что почти в четыре раза чаще, чем во II группе ($8,7 \pm 1,7\%$; $p_{2-3} < 0,001$). На основании полученных данных, женщин,

имевших при рождении низкую массу тела, можно отнести к группе риска по развитию ССЗ ввиду их склонности к раннему прекращению менструальной функции.

Пациентки, рожденные с избыточным весом, также формируют группу риска ССЗ, главным фактором которого становятся метаболические расстройства. Изучение анамнеза и соматического статуса участниц исследования свидетельствовало о том, что в перименопаузальном периоде женщины, родившиеся с большой массой тела, склонны к АГ, частота которой достигала $38,5\%$, и развитию СД второго типа ($15,4\%$). Общей характерной особенностью течения климактерического

периода жизни у женщин основных групп стала распространенность ИБС ($15,4 \pm 2,0$ и $19,2 \pm 2,1$ % в I и III группах соответственно), вдвое превышающая значения в контрольной группе ($7,2 \pm 1,6$ %; $p_{1-2} < 0,01$ и $p_{2-3} < 0,001$).

ССЗ по-прежнему являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [18, 19]. Неутешительными являются данные о том, что у 50-летней женщины риск развития ИБС составляет 46 %, а риск смерти от нее — 36 % [20]. Нередко имеет место недооценка риска ИБС у женщин как самими пациентками, так и врачами [21]. Поэтому ранняя профилактика сердечно-сосудистой патологии является приоритетной задачей здравоохранения [19, 22].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что женщины, родившиеся как с малой, так и с большой массой тела, составляют группу высокого риска по развитию ССЗ и нуждаются в проведении комплексного обследования, направленного на выявление экстрагенитальной патологии. У женщин, родившихся с малой массой тела, были отмечены такие факторы риска, как ДСТ, гипостроения в пубертатном периоде и ранняя менопауза. У женщин, родившихся с большой массой тела, преобладали иные факторы риска: метаболический синдром, манифестирующий в пубертате и прогрессирующий в периоде менопаузального перехода, признаки гиперандрогенизма.

Профилактика ССЗ должна начинаться в детском и подростковом возрасте путем коррекции эндокринных и метаболических нарушений с особым вниманием к формированию стереотипов здорового питания, достаточной физической активности, соблюдению режима сна и бодрствования [23–26]. Одним из важнейших направлений профилактики ССЗ является обеспечение организма достаточным количеством эссенциальных микронутриентов.

Начало профилактических мероприятий в период полового созревания может существенно редуцировать риск развития кардиоваскулярной патологии в группах с метаболическими факторами ССЗ. Но, коль скоро маловесные и крупные новорожденные составляют единую группу сердечно-сосудистого риска, следует подумать о возможно-

сти предотвращения самого рождения детей с аномальной массой тела [27].

Две равнозначные причины, влияющие на внутриутробное развитие, приводят к отклонениям массы тела у генетически здоровых новорожденных: нарушению фетоплацентарного кровообращения и расстройству метаболизма. Каждая из них имеет многофакторное происхождение, и в числе этих факторов — глобальное гипометилирование генома, проблема серьезная, но относительно легко устранимая с помощью дотации витаминов и минералов, принимающих участие в эпигенетическом регулировании фетоплацентарного комплекса [28–30].

Формирование мощного сосудистого органа, плаценты, берет начало от момента имплантации, и от того, как будут осуществляться ангиогенез и функционировать сосудистый эндотелий, зависит не только судьба самой беременности, но и перинатальные исходы, и здоровье будущего ребенка. Ряд витаминов и минералов участвуют в процессе развития фетоплацентарного комплекса. Часть из них активирует ангиогенез и кровообращение. Другие, например витамин А, обладают пластической функцией, влияя через экспрессию генов как на рост плаценты, так и на рост тканей и органов плода [31]. Следует, однако, заметить, что избыточное потребление ретинола связано с тератогенным эффектом, поэтому предпочтительным вариантом применения витамина А является сочетание ретинола и β -каротина, из которого молекула ретинола высвобождается по мере потребности организма в зависимости от уровня насыщения ретинолом.

Важнейшая роль в раннем развитии плаценты отводится витаминам группы В, представленным фолиевой кислотой, рибофлавином, пиридоксином, цианокобаламином, ниацином и др. Фолиевая кислота обычно обсуждается отдельно, поскольку значимость этого главного участника цикла однокарбоновых кислот в нормальном течении беременности и развитии плода невозможно переоценить [32]. В настоящее время прием 0,4 мг фолиевой кислоты является обязательной рекомендацией для всех женщин, планирующих беременность, с продолжением использования не менее чем до 12 недель геста-

ции, оптимально — до окончания грудного вскармливания [33]. Витамины В₆ и В₁₂ тоже необходимы для функционирования цикла однокарбоновых кислот, экспрессии генов, ответственных за метаболизм и развитие нервной системы [34, 35], и предотвращения гипергомоцистеинемии, отрицательно влияющей на эндотелиальную функцию и приводящей к повышению риска синдрома задержки развития плода (СЗРП) и преждевременных родов.

Меньше известно о полезных свойствах других представителей группы В. Например, для развития фетоплацентарного комплекса важен витамин РР (никотинамид), который улучшает микроциркуляцию, оказывая сосудорасширяющий и антиагрегантный эффекты посредством механизма, включающего синтез оксида азота и простагличлина в эндотелии [36]. Кроме того, никотинамид необходим для синтеза двух важнейших коферментов — никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), участвующих в процессах клеточного дыхания, обеспечивающих эритропоэз, выделение энергии из жиров, белков и углеводов. Поддержка энергетического метаболизма важна не только для адекватного кровоснабжения, но и оптимального жирового и углеводного обмена. Поэтому достаточное поступление витамина РР в организм беременной женщины предотвращает не только нарушения ранней плацентации, но и метаболические расстройства, ведущие к дефициту или избытку набора веса.

Роль витаминов-антиоксидантов С и Е в развитии и функционировании фетоплацентарного комплекса хорошо известна. Окислительный стресс считается ключевым механизмом развития осложнений беременности, начиная с самопроизвольного выкидыша и заканчивая преэклампсией, СЗРП и преждевременными родами. Применение витаминов С и Е, вместе или по отдельности, достоверно снижает риск осложнений, связанных с фетоплацентарной недостаточностью [37–39], но их использование в дозах, превышающих суточную потребность, не рекомендуется ввиду возможного возникновения побочных эффектов. Исключения составляют особые популяции, где имеет место действие факторов с потенциально высокой

нейротоксичностью [40]. Количество аскорбиновой кислоты и токоферола ацетата в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных находится в пределах суточной потребности, и основным предназначением антиоксидантов во время беременности является предохранение от окислительного стресса, создающее условия для нормальной плацентации и снижения риска акушерских осложнений.

Замыкающие антиоксидантную систему цинк и селен необходимы для профилактики окислительного стресса и формирования оптимального метаболического статуса. Цинк является компонентом супероксиддисмутазы — важнейшего регулятора перикисного окисления липидов. Велика его роль на первых этапах гестации: острый дефицит минерала компрометирует эпигенетическое программирование ооцита и нарушает ранний эмбриогенез [41]. На протяжении всей беременности цинк участвует в продукции инсулина, адренокортикотропного гормона, гормона роста и гонадотропинов, обеспечивает синтез рецепторов половых стероидов. Недостаток этого микроэлемента связан с самопроизвольным выкидышем и СЗРП. Отмечена взаимосвязь низких уровней цинка в материнском кровотоке в I триместре беременности и низкой массы тела новорожденного [42]. Похожие результаты были получены в исследовании, посвященном взаимосвязи сниженных уровней цинка, меди и селена с рождением маловесных детей [43].

Селен, как и цинк, является важным звеном антиоксидантной системы и мощным эпигенетическим регулятором [44]. Его активное участие в процессе развития фетоплацентарного комплекса бесспорно, и недостаток селена в пище связан с риском гестационных осложнений, а также низким весом новорожденного [45]. Потребление беременной селена около 60 мкг в сутки (с пищей мы получаем примерно половину этой дозы) связано с достоверным снижением риска рождения маловесного ребенка (отношение шансов = 0,39; 95%-ный доверительный интервал: 0,22–0,69) [46].

В основе макросомии лежат качественный голод (нехватка микронутриентов) и внутриутробное формирование

инсулинорезистентности в попытке запастись питательными веществами. Подобно задержке роста и низкому весу при рождении, инсулинорезистентность и макросомия реализуются через эпигенетические механизмы и связаны с нарушением метилирования ряда генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма [28]. Непосредственной причиной эпигенетических поломок является дефицит микронутриентов — участников процесса метилирования генома. Здесь уместно вспомнить о фолатном цикле и роли витаминов группы В в его адекватном функционировании [32], магний — важнейшем регуляторе энергетических процессов в организме [47, 48], хром [49], кальций и витамине D [50, 51]. Профилактика избыточного веса у новорожденного может быть достигнута с помощью доставки в организм плода перечисленных витаминов и минералов. Но если магний, кальций и витамин D входят в большинство витаминно-минеральных комплексов для беременных, то хром в их составе встречается нечасто. Между тем в экспериментальных работах показано, что дефицит хрома в период внутриутробного развития приводит к избыточному накоплению жировой ткани и предрасполагает к развитию ожирения и ассоциированных с ним болезней во взрослой жизни [52]. Рассматривается несколько причин такого эффекта. Недостаток хрома в питании беременных нарушает метилирование генов, включенных в сигнал инсулина, у потомства [53], а на молекулярном уровне негативно влияет на липидный обмен [54]. Дотация хрома в эксперименте на крысах с высокожировой диетой повышала концентрации инсулина, триптофана и серотонина в головном мозгу, одновременно уменьшая концентрации глюкозы и кортизола в сыворотке крови [55]. В клинических исследованиях была показана редукция уровней глюкозы натощак, постпрандиальных концентраций глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с СД второго типа, получающих пищевые добавки с хромом [56]. Безусловно, доза микроэлемента определяет выраженность эффекта, и для его получения при исходных нарушениях обмена необходимо осуществлять дотацию хрома за пределами суточной потребности. Но приведенные наблюдения также обосновывают про-

филактическую пользу дотации хрома беременным женщинам в пределах суточной потребности.

В России представлено немало витаминно-минеральных комплексов для беременных. Их выбор, как и выбор лекарственных средств, не должен делаться наобум или предоставляться самой женщине. В каждом конкретном случае врач обязан взвесить преимущества того или иного состава микронутриентов в контексте индивидуального набора факторов риска осложненного течения беременности и неблагоприятных исходов для потомства в ближайшем и отдаленном будущем. При наличии риска рождения ребенка с аномально низкой или высокой массой тела вариантом оптимального выбора витаминно-минерального комплекса можно считать Витрум® Пренатал Плюс, содержащий полный набор эссенциальных микронутриентов, включая все перечисленные выше витамины и минералы, обеспечивающие эпигенетическую регуляцию метаболизма, в том числе витамин А в форме ретинола и β-каротина, и не упомянутые, но также очень важные для развития плаценты и плода железо и йод. Отличительной особенностью Витрум® Пренатал Плюс является присутствие в его составе цинка, селена и хрома, что важно для адекватного баланса массо-ростовых показателей новорожденного. Витрум® Пренатал Плюс — модифицированный вариант хорошо известного и детально изученного лекарственного препарата Витрум® Пренатал Форте. В отличие от последнего, Витрум® Пренатал Плюс не является лекарством, следовательно, предназначен не для лечения дефицита витаминов и минералов, а для его профилактики. Рекомендации по приему Витрум® Пренатал Плюс могут быть даны без специального обследования здоровым женщинам (для физиологического течения беременности и рождения здорового ребенка на этапах предгравидарной подготовки, беременности и лактации) необходимым приемом витаминно-минерального комплекса с дозами витаминов и минералов на уровне пищевой суточной потребности), в том числе входящим в группу риска рождения детей с недостаточной или избыточной массой тела. Сбалансированный состав и дозы ком-

понентов данного средства позволяют накапливать достаточную массу тела плода без риска макросомии.

Адекватное ведение беременности и обеспечение условий для полноценного развития будущего ребенка являются наиболее ранними, но, разумеется, далеко не единственными способами профилактики сердечно-сосудистой патологии в его взрослой жизни. При оценке риска развития ССЗ необходимо учитывать особенности женской физиологии и патофизиологии на этапе пубертатного развития, в репродуктивной жизни и далее в периоде климактерия. Диспансерное наблюдение групп риска, выявление новых факторов риска и прогностических критериев, отражающих взаимосвязь различных функциональных систем организма и определяющих проблемы женского здоровья, должно осуществляться в рамках междисциплинарного подхода. Именно такой всесторонний подход к здоровью, начиная с этапа внутриутробного развития, позволит снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и увеличить продолжительность жизни женщин.

Список литературы

- Лапин Ю.Е. Научные основы государственной политики в области охраны здоровья детей. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. Научный центр здоровья детей РАМН. Москва, 2010.
- Бушуева Э.В., Герасимова Л.И. Мониторинг физического развития детей раннего возраста в зависимости от массы тела при рождении. Общественное здоровье и здравоохранение 2010; 2: 21–23.
- Башмакова Н.В., Гончарова С.В. Особенности полового и физического развития девочек-подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию. Уральский медицинский журнал 2011; 4 (82): 110–117.
- Хурасева А.Б. Синдром задержки внутриутробного развития плода в антенатальном периоде как маркер недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани в постнатальном периоде онтогенеза. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2008; 6: 68–73.
- Ducsay Ch A, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu X-Q, Zhang L. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity. *Physiol Rev* 2018; 98 (3): 1241–1334.
- Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology. *Compr Physiol*. 2015; 5 (2): 997–1025.
- Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17 (6): 507–516.
- Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2018; 9: 602.
- Детярева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г. Новые подходы к оценке риска повреждения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у детей с задержкой внутриутробного развития. Детские болезни сердца и сосудов. 2015; 4: 23–39.
- Rinaudo P, Wang E. Fetal Programming and Metabolic Syndrome. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74: 107–130.
- Wheeler JB, Ikonidis JS, Jones JA. Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The indomitable role of Transforming Growth Factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 802: 107–127.
- Ormazabal V, Nair S, Effeky O, Aguayo C, Salomon C, Zúñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 122.
- Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017; 153 (3): R97–R108.
- Wang Y, Gao E, Wu J, et al. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obs (Lond)*. 2009; 33 (8): 923–928.
- Kang YS. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Electrolyte Blood Press*. 2013; 11 (2): 46–52.
- Петрова Е, Кисляк О, Стародубова А. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста. *Врач*. 2010; 1: 13–17.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. *Климактерий*. 2009; 1: 8–13.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2014; 54 (4): 4–9.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–238.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women — 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (11): 1243–1262.
- Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in Black and White women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Women Health*. 2013; 22: 724–732.
- Долгих В.В., Колесникова А.Р., Натяганова Л.В. Основные факторы риска развития эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 519.
- Балышева Н.В., Кондаков В.А., Копейкина Е.Н., Усатов А.Н. Взаимосвязь состояния сердечно-сосудистой системы и образа жизни студентов различных групп здоровья. В сб.: *Физическое воспитание и спорт в высших учебных заведениях* 2016; 24–28.
- Хвощевская Г.М., Карпович А.И., Неробеева С.И. Изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза в зависимости от образа жизни в молодом возрасте. В сб.: *БФУ в авангарде медицинской науки и практики*. Ред.: А.В. Сикорский, В.Я. Хрыщанович. Минск, 2018; 143–147.
- Нежина НН, Кулигин ОВ. Новые методики реабилитации больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях санаторно-курортных организаций. *Cardio Somatika*. 2017; 8 (1): 58–59.
- Capewell S, Lloyd-Jones DM. Optimal cardiovascular prevention strategies for the 21-st century. *JAMA*. 2010; 304 (18): 2057–2058.
- de Rooij SR, Jones A, Phillips DI, et al. Prenatal undernutrition and autonomic function in adulthood. *Psychosom Med*. 2016; 78 (9): 991–997.
- Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, et al. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenet*. 2016; 8: 22.
- Szyf M. The early life environment and the epigenome. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*. 2009; 1790: 878–885.
- Khorram O, Han G, Bagherpour R, et al. Effect of maternal undernutrition on vascular expression of micro and messenger RNA in newborn and aging offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298: R1366–R1374.
- Wei LN. Non-canonical activity of retinoic acid in epigenetic control of embryonic stem cell. *Transcription*. 2013; 4: 158–161.
- Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13: 121–127.
- Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Росс Вестн Акуш-Гинек*. 2015; 15 (1): 24–31.
- Sable P, Kale A, Joshi A, Joshi S. Maternal micronutrient imbalance alters gene expression of BDNF, NGF, TRKB and CREB in the offspring brain at an adult age. *Int J Dev Neurosci*. 2014; 34: 24–32.
- Loewy AD, Niles KM, Anastasio N, et al. Epigenetic modification of the gene for the vitamin B12 chaperone mmachc can result in increased tumorigenicity and methionine dependence. *Mol Genet Metab*. 2009; 96: 261–267.
- Pietrzak L, Mogielnicki A, Buczek W. Nicotinamide and its metabolite N-methylnicotinamide increase skin vascular permeability in rats. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34 (5): 1144–1149.
- Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *BJOG*. 2009; 116 (7): 964–974.
- Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An update on fetal alcohol syndrome-pathogenesis, risks, and treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40: 1594–1602.
- Tian X, Diaz F. Acute dietary zinc deficiency before conception compromises oocyte epigenetic programming and disrupts embryonic development. *Dev Biol*. 2013; 376: 51–61.
- Xiang HY, Liang CM, Yan SQ, et al. The relationship of maternal and umbilical cord blood zinc level associated with newborn birth weight: a birth cohort study. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2018; 52 (10): 1008–1012.
- Mistry HD, Kurlak LO, Young SD, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. *Matern Child Nutr*. 2014; 10 (3): 327–334.
- Hu Y, McIntosh GH, Le Leu RK, Nyskohus LS, Woodman RJ, Young GP. Combination of selenium and green tea improves the efficacy of chemoprevention in a rat colorectal cancer model by modulating genetic and epigenetic biomarkers. *PLoS ONE*. 2013; 8: e64362.
- Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM. The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal. *Anthropometry — secondary analysis from the ROLo study*. *Nutr J*. 2015; 14: 105.
- Martínez-Galiano JM, Amezcua-Prieto C, Salcedo-Bellido I, González-Mata G, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M. Maternal dietary consumption of legumes, vegetables and fruit during pregnancy, does it protect against small for gestational age? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018; 18: 486.
- Wang J, Persuitt G, Olenadzki BC, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients*. 2013; 5 (10): 3010–3019.
- Takaya J, Iharada A, Okihana H, Kaneko K. Magnesium deficiency in pregnant rats alters methylation of specific cytosines in the hepatic xylonyl dehydrogenase-2 promoter of the offspring. *Epigenetics*. 2011; 6: 573–578.
- Paiva AN, Lima JG, Medeiros ACQ, Figueiredo HAO, Andrade RL, Ururahy MAG, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 32: 66–72.
- Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014; 57 (9): 1798–1806.
- Karlic H, Varga F. Impact of vitamin d metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenet*. 2011; 2: 55.
- Padmavathi IJN, Rao K, Venu L, et al. Chronic Maternal Dietary Chromium Restriction Modulates Visceral Adiposity: Probable Underlying Mechanisms. *Diabetes*. 2010; 59 (1): 98–104.
- Zhang Q, Sun X, Xiao X, et al. Dietary Chromium Restriction of Pregnant Mice Changes the Methylation Status of Hepatic Genes Involved with Insulin Signaling in Adult Male Offspring. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169889.
- Zhang Q, Sun X, Xiao X, et al. The effect of maternal chromium status on lipid metabolism in female elderly mice offspring and involved molecular mechanism. *Biosci Rep*. 2017; 37 (2): BSR20160362.
- Komorowski JR, Tuzcu M, Sahin N, et al. Chromium picolinate modulates serotonergic properties and carbohydrate metabolism in a rat model of diabetes. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 149: 50–56.
- Paiva AN, Lima JG, Medeiros AC, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 32: 66–72.

Для цитирования. Хурасева А.Б., Кузнецова И.В. Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 25–30.

