

Маловесность при рождении как фактор риска раннего сосудистого старения

В.И.Подзолков¹, Н.М.Подзолкова², А.Е.Брагина¹, М.Ю.Скворцова², Н.А.Дружинина¹,
А.Н.Герасимов¹, Р.А.Шихмагомедов¹, М.А.Портнягина¹, А.И.Леженикова¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Маловесность при рождении ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Цель. Изучение взаимосвязи массы тела при рождении (МТР) с маркером артериальной жесткости – лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) – у молодых здоровых людей для прогнозирования рисков сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Пациенты и методы. Обследованы 265 человек (студенты-добровольцы) в возрасте от 18 до 30 лет (медиана 21 [20, 21] год). ЛПИ определяли с помощью MESI ABPI MD (2019, Словения).

Результаты. Выделены 2 группы пациентов: 1-я – с МТР <2500 г ($n = 36$, 13,6%), 2-я – с МТР ≥ 2500 г ($n = 229$, 86,4%). Медиана ЛПИ в группе с низкой МТР (0,84 [0,79; 0,87]) была ниже по сравнению с группой 2 (1,09 [0,99; 1,17]), $p < 0,05$, что свидетельствует о более высокой сосудистой жесткости в группе 1. По результатам многофакторного регрессионного анализа значимое влияние на уровень ЛПИ оказывали: курение (Beta = -0,21, Std.Err. of Beta = 0,02, $p = 0,00001$) и МТР (Beta = 0,01, Std.Err. of Beta = 0,0001, $p = 0,00000$). Анализ ROC-кривой показал, что МТР <2450 г предсказывает риск повышения артериальной жесткости (ЛПИ <0,9) (AUC 91,6 \pm 2,1%). В группе пациентов с МТР <2450 г в 5,3 раза чаще развивается повышенная артериальная жесткость (95% ДИ 3,55–7,14; $p < 0,0001$).

Заключение. Детей, рожденных с малой МТР (<2450 г), следует рассматривать как группу риска по развитию раннего сосудистого старения, что требует междисциплинарного подхода в ведении подобных пациентов врачами разных специальностей: акушерами, педиатрами, терапевтами и кардиологами.

Ключевые слова: масса тела при рождении, маловесность, лодыжечно-плечевой индекс, сосудистая жесткость, раннее сосудистое старение

Для цитирования: Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Брагина А.Е., Скворцова М.Ю., Дружинина Н.А., Герасимов А.Н., Шихмагомедов Р.А., Портнягина М.А., Леженикова А.И. Маловесность при рождении как фактор риска раннего сосудистого старения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(4): 17–23. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-4-17-23

Low birth weight as a risk factor for early vascular aging

V.I.Podzolkov¹, N.M.Podzolkova², A.E.Bragina¹, M.Yu.Skvortsova², N.A.Druzhinina¹,
A.N.Gerasimov¹, R.A.Shikmagomedov¹, M.A.Portnyagina¹, A.I.Lezhenikova¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Low birth weight is associated with an increased risk of cardiovascular disease in adulthood.

Objective. To study the relation between birth weight and a marker of arterial stiffness, the ankle-brachial index (ABI), in young healthy individuals to predict cardiovascular disease risks in adulthood.

Patients and methods. The study included 265 patients (student volunteers) aged 18 to 30 years (median: 21 [20, 21] years). ABI was determined using the MESI ABPI MD device (2019, Slovenia).

Results. Two groups of patients were identified: group 1 comprised individuals with birth weight <2500 g ($n = 36$, 13.6%), group 2 – those with birth weight ≥ 2500 g ($n = 229$, 86.4%). The median ABI in the low-birth-weight group (0.84 [0.79; 0.87]) was lower compared with group 2 (1.09 [0.99; 1.17]), $p < 0.05$, indicating higher arterial stiffness in group 1. According to the results of multivariate regression analysis, smoking (Beta = -0.21, Std.Err. of Beta = 0.02, $p = 0.00001$) and birth weight (Beta = 0.01, Std.Err. of Beta = 0.0001, $p = 0.00000$) had a significant effect on the level of ABI. The ROC curve analysis showed that a birth weight of less than 2450 g predicted the risk of increased arterial stiffness (ABI <0.9) (AUC: 91.6 \pm 2.1%). The group of patients with birth weight <2450 g was 5.3 times more likely to develop increased arterial stiffness (95% CI: 3.55–7.14; $p < 0.0001$).

Для корреспонденции:

Брагина Анна Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: (499) 248-5383

E-mail: anna.bragina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2699-1610

Статья поступила 10.08.2023, принята к печати 29.09.2023

For correspondence:

Anna E. Bragina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Faculty therapy No 2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (499) 248-5383

E-mail: anna.bragina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2699-1610

The article was received 10.08.2023, accepted for publication 29.09.2023

Conclusion. Children born with low birth weight (<2450 g) should be considered as a risk group for early vascular aging, which requires an interdisciplinary approach to the management of such patients by different medical specialties: obstetricians, pediatricians, therapists, and cardiologists.

Key words: *birth weight, low birth weight, ankle-brachial index, arterial stiffness, early vascular aging*

For citation: Podzolkov V.I., Podzolkova N.M., Bragina A.E., Skvortsova M.Yu., Druzhinina N.A., Gerasimov A.N., Shikhmagomedov R.A., Portnyagina M.A., Lezhenikova A.I. Low birth weight as a risk factor for early vascular aging. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023; 22(4): 17–23. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-4-17-23

В практике врачей акушеров-гинекологов используются термины «малый для гестационного возраста» (МГВ) или «маловесный к сроку беременности» плод (Small-for-gestation-age fetus). Под этим подразумевают отставание фетометрических параметров плода, а именно его предполагаемой массы, вычисленной при ультразвуковом исследовании в интервале от 3-го до 9-го перцентиля нормы для гестационного возраста при отсутствии других признаков плацентарной недостаточности, в т.ч. нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса. Наличие МГВ расценивается как низкий риск возникновения перинатальных осложнений и рассматривается как конституциональная особенность внутриутробного пациента [1].

Однако рост (размер) плода определяется не только конституциональными особенностями, но и такими факторами, как маточно-плацентарная функция, заболевания сердечно-сосудистой системы матери и наличие осложнений беременности (преэклампсия, перинатальные инфекции). При этом на фоне нарушений маточно-плацентарной перфузии может сформироваться синдром замедления (задержки) роста плода (intrauterine growth restriction/IUGR). Критериями постановки этого диагноза также является несоответствие фетометрических параметров гестационному возрасту (<10-го перцентиля) со снижением темпов индивидуального роста, с наличием нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса, часто – маловодия, осложненного течения беременности (преэклампсия) [2, 3].

По данным Международного консорциума по вопросам роста плода и новорожденных в XXI веке (International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century/INTERGROWTH-21st), распространенность МГВ составляет более 23 млн новорожденных в год в странах с низким и средним уровнем дохода [4]. В развитых странах этот показатель не превышает 4%, в то время как в развивающихся странах он выше в 6 раз [5].

Нарушение роста плода связано с повышенным риском перинатальной смертности и заболеваемости, а также с долгосрочными неблагоприятными исходами для новорожденных [6]. Имеются убедительные доказательства того, что антропометрические данные новорожденного являются важным показателем здоровья и благополучия человека на протяжении последующей жизни. Факт маловесности при рождении предопределяет более высокий риск неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте, таких как артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ишемическая болезнь сердца и инсульт, а также хроническая болезнь почек [7–10], что подтверждают данные крупномасштабно-

го мета-анализа, объединившего данные 7 646 267 участников 135 исследований [11]. Высказывается мнение, что возможным патогенетическим механизмом формирования и прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы у лиц с низкой массой тела при рождении (МТР) является раннее старение сосудов, проявляющееся повышением артериальной жесткости [11]. Жесткость сосудистой стенки закономерно формируется с увеличением возраста и, фактически, представляет собой процесс старения сосуда с накоплением коллагена и продуктов деградации эластина [12]. Помимо этого, сосудистая жесткость тесно связана с эндотелиальной дисфункцией, субклиническим воспалением, широким спектром метаболических нарушений, инсулинорезистентностью и поражением миокарда, головного мозга и почек [12–15], которые лежат в основе развития атеросклероза и основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Важный вопрос современной медицины, базирующейся на принципах превенции, предикции и персонализации, представляет раннее, преждевременное сосудистое старение (early vascular aging/EVA-синдром), которое может выявляться в молодом возрасте и даже у детей. Так, в одном из самых масштабных текущих проспективных когортных исследований – The Malmö Offspring Study (MOS), посвященном оценке состояния здоровья и факторов, его определяющих, у лиц широкого возрастного спектра, показано, что повышенная артериальная жесткость у подростков независимо от других факторов ассоциирована с повышением систолического артериального давления (САД) на 20%, диастолического артериального давления (ДАД) в 2 раза, развитием ожирения на 20% [16].

Несомненно, выявление новых факторов риска сосудистой жесткости у молодых здоровых людей является важной задачей. Это позволяет выделить группы высокого риска развития раннего сосудистого старения с целью своевременного, обоснованного начала профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития EVA-синдрома в молодом возрасте. В отечественной литературе отсутствуют данные о связи малой МТР с состоянием сосудистой стенки, не разработаны пограничные значения низкой МТР, позволяющие выделить группы детей, имеющих высокий риск раннего сосудистого старения, которым показано проведение профилактических вмешательств.

Цель – изучение взаимосвязи массы тела при рождении с маркером артериальной жесткости – лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) – у молодых здоровых людей для прогнозирования рисков сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Пациенты и методы

В исследование были включены 265 молодых людей (студенты-добровольцы) – 100 мужчин и 165 женщин. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека, было одобрено локальным этическим комитетом, протокол №10-19 от 2019 г. Все лица, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Критерий включения в основную группу: возраст от 18 до 30 лет (медиана 21 [20, 21] год). Критерии исключения из исследования: у матерей участников срок беременности на момент рождения участников исследования <38 нед., осложненное течение беременности (гипертензивные расстройства, индуцированные беременностью), у участников диагностированная задержка роста плода антенатально, беременность на момент включения в исследование, клинические проявления любого острого или хронического заболевания, в том числе: ССЗ, СД1, СД2, воспалительные заболевания любой локализации.

Проводилось анкетирование для оценки МТР. Согласно общепринятым в Российской Федерации нормативам, низкой МТР считалась масса <2500 г, нормальной – 2500–5000 г [17].

Для оценки уровня жесткости сосудистой стенки проводилось определение ЛПИ на аппарате MESI ABPI MD (2019, Словения). Критерием жесткости считался уровень ЛПИ <0,9 [18].

Для статистического анализа результатов исследования применялась программа Statistica 10.0. (StatSoft Inc., США). При обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением – медиану, 25-й и 75-й перцентили (Me [25%, 75%]). Достоверность различий средних значений оценивали с помощью t -критерия Стьюдента ($p(t)$ – при нормальном распределении) и критерия Манна–Уитни ($p(U)$ – для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону ($p(\chi^2)$). Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался ранговый коэффициент корреляции

Спирмана (ρ – при ненормальном распределении признака). Для оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторах был проведен многофакторный регрессионный анализ. Пороговые значения массы тела при рождении оценивались с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic analysis) с расчетом площади под характеристической кривой (Area Under the Curve/AUC) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ), чувствительности с 95% ДИ, специфичности с 95% ДИ, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя оценивалась как статистически значимая при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC составляла >0,5. Для оценки диагностической значимости показателей и установления взаимосвязи между изучаемыми факторами применялся логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

Результаты исследования и их обсуждения

Все испытуемые, включенные в исследование ($n = 265$), после анкетирования, были разделены на 2 группы в соответствии с МТР: 1-я группа включала лиц с МТР <2499 г ($n = 36$, 13,6%), 2-я – от 2500 до 5000 г ($n = 229$, 86,4%). Клиническая характеристика обследованных подгрупп представлена в таблице.

Группы имели одинаковые медианы возраста и достоверно не различались по половому составу, уровню ДАД, частоты сердечных сокращений и общего холестерина. В 1-й группе были выявлены более высокие уровни САД при сравнении со 2-й группой, однако не достигшие уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных различий по индексу массы тела (ИМТ) и частоте встречаемости избыточной массы тела, в 1-й группе чаще встречались лица с ожирением при сравнении с группой 2 ($p = 0,003$).

Анализ показателя сосудистой жесткости выявил достоверно более низкие значения ЛПИ в группе с низкой МТР ($p = 0,0000$) (рис. 1).

Таблица. Клиническая характеристика обследованных групп
 Table. Clinical characteristics of the examined groups

	1-я группа МТР <2500 г / Group 1 Birth weight <2500g n = 36	2-я группа МТР 2500–5000 г / Group 2 Birth weight 2500–5000 g n = 36	p
Возраст, лет, Me [25%, 75%] / Age, years, Me [25%, 75%]	21,0 [20, 21]	21,0 [20, 21]	>0,05
Пол (муж/жен, %) / Gender (male/female, %)	39/61	37,5/62,5	>0,05
Масса тела при рождении, г Me [25%, 75%] / Birth weight, g Me [25%, 75%]	2300,0 [2200; 2400]	3500,0 [3350; 3800]	<0,05
САД, мм рт. ст. Me [25%, 75%] / SBP, mmHg Me [25%, 75%]	125,0 [110; 139]	110 [110, 120]	>0,05
ДАД, мм рт. ст. Me [25%, 75%] / DBP, mmHg Me [25%, 75%]	70,0 [70; 80]	70,0 [70; 80]	>0,05
Частота сердечных сокращений в минуту, Me [25%, 75%] / Heart rate per minute, Me [25%, 75%]	75 [70; 80]	70,0 [60, 80]	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Me [25%, 75%] / BMI, kg/m ² , Me [25%, 75%]	23,55 [20; 29,8]	21,6 [19,8; 23,8]	>0,05
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²), % / Overweight (BMI: 25–29.9 kg/m ²), %	13,9	14	>0,05
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), % / Obesity (BMI >30 kg/m ²), %	25	3,5*	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л Me [25%, 75%] / Total cholesterol, mmol/L Me [25%, 75%]	4,1 [3,8; 4,2]	4,2 [3,8; 5]	>0,05
Курение, % / Smoking, %	64	26*	<0,05

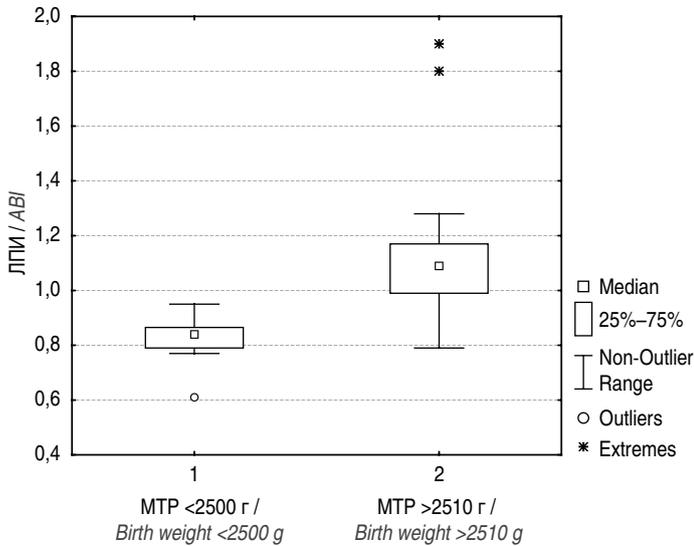


Рис. 1. ЛПИ у молодых людей в зависимости от массы тела при рождении.

Fig. 1. ABI in patients depending on birth weight.

Для выявления взаимосвязей проведен корреляционный анализ. Выявлены обратные корреляционные связи МТР с уровнем САД ($R_s = -0,2, p < 0,05$), массой тела ($R_s = -0,14, p < 0,05$), ИМТ ($R_s = -0,2, p < 0,05$) и ЛПИ ($R_s = 0,26, p < 0,05$) (рис. 2).

С учетом полученных результатов описательной статистики, достоверности различий медиан и корреляционного анализа нами был проведен многофакторный регрессионный анализ влияния различных факторов, в т.ч. традиционных (масса тела, курение, уровень АД) и массы тела при рождении на показатель ЛПИ – маркера сосудистой жесткости. По результатам данного анализа значимое влияние на уровень ЛПИ оказывали: курение ($Beta = -0,21, Std. Err. of Beta = 0,02, p = 0,00001$) и МТР ($Beta = 0,01, Std. Err. of Beta = 0,00001, p = 0,00000$).

Важное значение для выделения группы риска раннего сосудистого старения является определение нижнего порогового значения МТР, которое имеет высокую вероятность развития раннего сосудистого старения. С этой целью проведен ROC-анализ, показавший, что наличие МТР <2450 г позволяет предсказать наличие повышенной жесткости сосудистой стенки (ЛПИ <0,9) во взрослом состоянии с чувствительностью и специфичностью, равными 86,6% (рис. 3).

Для оценки риска развития повышенной артериальной жесткости (ЛПИ <0,9) у пациентов с учетом выявленного порогового значения МТР (2450 г) был проведен статистический анализ. В группе пациентов с МТР <2450 г в 5,3 раза чаще развивается повышенная артериальная жесткость (95% ДИ 3,55–7,14; $p < 0,0001$).

ССЗ представляют собой наиболее распространенные причины инвалидности и смертности в России. Одним из факторов риска развития ССЗ, в т.ч. АГ, является их раннее развитие у ближайших родственников пациента [18]. По-видимому, это обусловлено ранним формированием эндотелиальной дисфункции, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения стенок

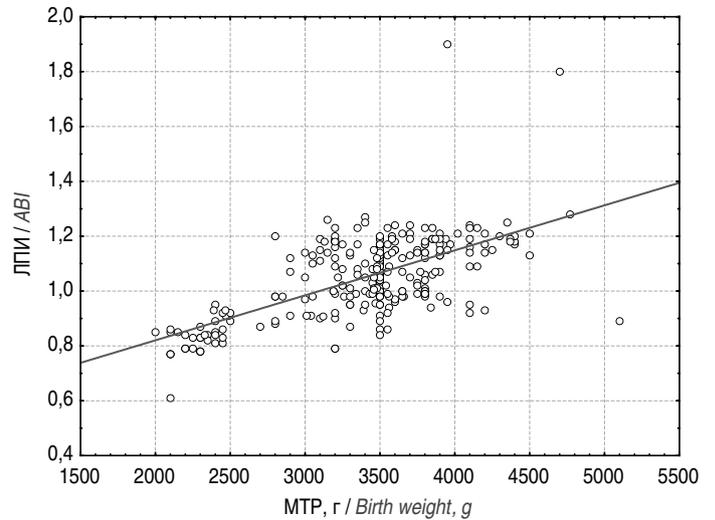


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь ЛПИ и МТР.

Fig. 2. Correlation between ABI and birth weight.

сосудов с увеличением сосудистой жесткости [19]. В этой связи становится очевидной необходимость поиска предикторов EVA-синдрома, позволяющих, начиная с детского возраста, проводить персонализированные профилактические мероприятия для улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

В нашем исследовании показано, что у пациентов, рожденных с малым весом (<2500 г), уже в молодом возрасте (медиана 21 [20, 21] год) регистрируется достоверно более низкий ЛПИ, что свидетельствует о повышенной жесткости сосудистой стенки, которая является предиктором

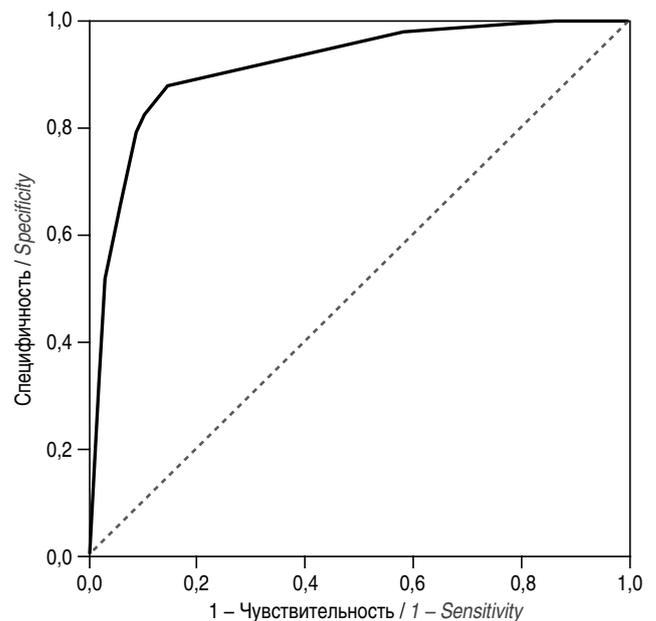


Рис. 3. ROC-кривая влияния МТР на раннее сосудистое старение (ЛПИ <0,9). Площадь под кривой 91,6 ± 2,1%.

Fig. 3. ROC curve for the effect of birth weight on early vascular aging (ABI <0.9). The area under the curve is 91.6 ± 2.1%.

неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза: развития инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности и смерти [12].

Можно полагать, что маловесность при рождении не только является одной из причин перинатально-неонатальной заболеваемости и смертности, но и предрасполагает к раннему дебюту множества хронических заболеваний в долгосрочной перспективе. Этот феномен объясняют «фетальным программированием», сопровождающимся изменением экспрессии генов под воздействием эпигенетических факторов [20].

Патофизиологическое обоснование этого феномена до конца не установлено. Можно полагать, что причина кроется не только в генетической предрасположенности, но и в особенностях течения беременности, когда метаболический стресс мог стать толчком к эпигенетическим сдвигам, снижению уровня лептина, количества нефронов и изменению внутриклеточных сигнальных путей инсулина, что в дальнейшем может реализоваться в нарушении созревания плода, изменениях эндокринной и сердечно-сосудистой систем во взрослом состоянии и способствовать более раннему развитию ССЗ [21, 22]. Очевидно, низкая МТР в сочетании с генетической предрасположенностью к ожирению и ССЗ могут стать синергетическими факторами, способствующими развитию СД и ССЗ во взрослом состоянии [23]. При этом имеются данные о том, что нездоровый образ жизни может значительно увеличивать имеющиеся риски [24].

Обращают на себя внимание особенности нашей выборки. В исследование были включены молодые здоровые лица без ССЗ и СД с целью исключения состояний, которые могли бы быть причиной повышенной сосудистой жесткости. Группа 1 значительно меньше по сравнению с группой 2. Эта неоднородность отражает общепопуляционную распространенность детей, рожденных с низкой массой [17, 25], которая в неонатологической практике определяется на основании оценки антропометрических показателей новорожденных с использованием международных стандартов массы, длины тела и окружности головы, с учетом пола ребенка и его гестационного возраста [4]. По основным антропометрическим данным группы были достаточно однородны и не различались между собой ($p > 0,05$), в т.ч. по возрасту, половому составу, уровню АД, холестерина и ИМТ. Однако при более детальном анализе выявлена достоверно более высокая частота ожирения и курения в группе с низкой массой при рождении при сравнении с 2-й группой. Полученные различия согласуются с данными крупных международных исследований [26] и мета-анализов [12]. Кноп et al. в мета-анализе продемонстрировали взаимосвязь между низкой МТР и повышенным риском ожирения, СД2, ССЗ и АГ [12]. Наличие обратной линейной связи между МТР и развитием в последующем ССЗ и СД2 продемонстрировано в ряде зарубежных работ [12, 27, 28].

Небольшая сила корреляционных связей МТР с сердечно-сосудистыми факторами риска может быть обусловлена молодым возрастом участников исследования (медиана 21 [20, 21] год) и, соответственно, небольшой нагрузкой у них

факторами риска ССЗ (дислипидемия, СД). В большинство исследований, посвященных данной проблеме, включались пациенты более старших возрастных групп.

Хорошо известно, что курение, АГ, СД, ожирение способствуют повышению жесткости сосудистой стенки [19]. Более высокая частота ожирения и курения в группе с малой МТР (группа 1) поднимала вопрос о значимости самой массы при рождении для формирования раннего сосудистого старения. В связи с этим нами был проведен многофакторный регрессионный анализ влияния на ЛПИ различных факторов: как традиционных, таких как вес, курение, уровень АД, так и нового – массы тела при рождении. В результате этого была показана независимая связь МТР и курения с наличием низкого ЛПИ как маркера раннего сосудистого старения.

Именно курение и низкая МТР могут быть значимыми триггерами развития раннего сосудистого старения в молодом возрасте. Нами определены нижний пороговый уровень массы тела (2450 г), ниже которого относительный риск раннего сосудистого старения увеличивается в 5,3 раза, что следует учитывать при построении индивидуальных профилактических программ у лиц с МГВ.

Заключение

Таким образом, детей, рожденных с малой массой тела (<2450 г), следует рассматривать как группу риска развития не только нарушения постнатального развития, но и раннего сосудистого старения. Персонализированный подход к ведению детей, подростков, молодых людей, рожденных с малой массой тела, формирование у них профилактических траекторий, в т.ч. пропаганды здорового образа жизни, начиная с рождения и на протяжении всей жизни, может существенно улучшить их сердечно-сосудистый прогноз во взрослом состоянии. Это задача достижима лишь при соблюдении междисциплинарного подхода, предусматривающего последовательное участие в ведении подобных пациентов врачей разных специальностей: акушеров, педиатров, терапевтов и кардиологов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие законных представителей/родителей пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, the informed consent of the legal representatives/ parents of the patients and the patients themselves at the age of 14 was obtained.

Литература / References

1. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации, 2022. / Nedostatochnyi rost ploda, trebuyushchii predostavleniya meditsinskoi pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda). Klinicheskie rekomendatsii, 2022. (In Russian).
2. Подзолкова НМ, Денисова ЮВ, Скворцова МЮ, Денисова ТВ, Шовгенова ДС. Синдром задержки роста плода: нерешенные вопросы стратификации рисков, ранней диагностики и акушерской тактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(5):76-86. / Podzolkova NM, Denisova YuV, Skvortsova MYu, Denisova TV, Shovgenova DS. Fetal growth restriction: unresolved issues of risk stratification, early diagnosis, and obstetric management. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(5):76-86. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-76-86 (In Russian).
3. Курцер МА, Сичинава ЛГ, Шишкина ДИ, Латышкевич ОА, Бреусенко ЛЕ, Спиридонов ДС. Задержка роста плода: современные критерии диагностики, тактика ведения беременности и родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(1):5-11. / Kurtser MA, Sichinava LG, Shishkina DI, Latyshkevich OA, Breusenko LE, Spiridonov DS. Fetal growth restriction: current diagnostic criteria, management of pregnancy and labor. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(1):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-5-11 (In Russian).
4. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S630-S640. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011
5. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):403-423. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.009
6. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016 Feb 15; 594(4):807-23. DOI: 10.1113/JP271402
7. Сичинава ЛГ, Шишкина ДИ, Бреусенко ЛЕ, Спиридонов ДС, Лебедев ЕВ, Меретукова МБ, и др. Прогнозирование риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):7-12. / Sichinava LG, Shishkina DI, Breusenko LE, Spiridonov DS, Lebedev EV, Meretukova MB, et al. Prediction of the risk of adverse perinatal outcomes in pregnant women with fetal growth restriction. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(2):7-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-7-12 (In Russian).
8. Gilchrist C, Cumberland A, Walker D, Tolcos M. Intrauterine growth restriction and development of the hippocampus: implications for learning and memory in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Oct;2(10):755-764. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30245-1
9. Самчук ПМ, Ищенко АИ, Азоева ЭЛ, Цароева ИХ, Жолобова МН. Анализ течения родов у пациентов высокого риска по пренатальному скринингу. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(3):13-18. / Samchuk PM, Ishchenko AI, Azoeva EL, Tsaroeva IKh, Zholobova MN. Analysis of the course and outcome of labor in patients who are at high risk according to prenatal screening results. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):13-18. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-13-18 (In Russian).
10. Moen GH, Brumpton B, Willer C, Åsvold BO, Birkeland KI, Wang G, et al. Mendelian randomization study of maternal influences on birthweight and future cardiometabolic risk in the HUNT cohort. *Nat Commun*. 2020 Oct 26;11(1):5404. DOI: 10.1038/s41467-020-19257-z
11. Kanda T, Murai-Takeda A, Kawabe H, Itoh H. Low birth weight trends: possible impacts on the prevalences of hypertension and chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2020 Sep;43(9):859-868. DOI: 10.1038/s41440-020-0451-z
12. Knop MR, Geng TT, Gorny AW, Ding R, Li C, Ley SH, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;7(23):e008870. DOI: 10.1161/JAHA.118.008870
13. Паневина АС, Стуклов НИ, Давыдов АИ, Парфенова ОА, Барина АЮ, Бубнова ММ, и др. Эндотелий: про- и антитромбогенная активность стенки сосудов. Современное состояние вопроса. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(2):100-106. / Panevina AS, Stuklov NI, Davydov AI, Parfenova OA, Barinova AYu, Bubnova MM, et al. Endothelium: pro- and anti-thrombogenic activity of the vascular wall. Current state of the problem. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(2):100-106. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-100-106 (In Russian).
14. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Дружинина НА. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;4:7-13. / Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4:7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-7-13 (In Russian).
15. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Мурашко НА. Состояние нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):11-17. / Podzolkov VI, Bragina AE, Murashko NA. The state of the endothelial nitroxide-producing function and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):11-17. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-11-17 (In Russian).
16. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Мурашко НА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. Кардиология. 2016;7(56):14-19. / Podzolkov VI, Bragin AE, Murashko NA. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. *Kardiologiya*. 2016;7(56):14-19. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.14-19 (In Russian).
17. Brunkwall L, Jönsson D, Ericson U, Hellstrand S, Kennbäck C, Östling G, et al. The Malmö Offspring Study (MOS): design, methods and first results. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(1):103-116. DOI: 10.1007/s10654-020-00695-4
18. Заваденко НН, Давыдова ЛА. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(4):43-51. / Zavadenko MN, Davydova LA. Premature and low birth weight as risk factors for neurodevelopmental disorders in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2018;63(4):43-51. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-43-51 (In Russian).
19. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. / Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii, 2020. (In Russian).
20. Kotsis V, Stabouli S, Karafyllis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens*. 2011 Oct;29(10):1847-53. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f
21. King VJ, Bennet L, Stone PR, Clark A, Gunn AJ, Dhillon SK. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Front Physiol*. 2022 Aug 19;13:959750. DOI: 10.3389/fphys.2022.959750
22. Смирнова НН, Куприенко НБ, Новикова ВП, Хавкин АИ. Плацента как орган-мишень материнского ожирения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(5):93-99. / Smirnova NN, Kuprienko NB, Novikova VP, Khavkin AI. Placenta as a target organ for maternal obesity. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(5):93-99. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99 (In Russian).

23. Andersen LG, Holst C, Michaelsen KF, Baker JL, Sørensen TI. Weight and weight gain during early infancy predict childhood obesity: a case-cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(10):1306-11. DOI: 10.1038/ijo.2012.134
24. Li Y, Ley SH, VanderWeele TJ, Curhan GC, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Joint association between birth weight at term and later life adherence to a healthy lifestyle with risk of hypertension: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2015;13:175 DOI: 10.1186/s12916-015-0409-1
25. Ходкевич ПЕ, Куликова КВ, Деев ИА, Деева ЕВ, Федорова ОС, Куликов ЕС. Заболеваемость и развитие детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в первые годы жизни. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(3):108-115. / Khodkevich PE, Kulikova KV, Deev IA, Deeva EV, Fedorova OS, Kulikov ES. Morbidity and development of children with very low and extremely low birth weight in the first few years of life. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):108-115. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-108-115 (In Russian).
26. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuvè SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h3672. DOI: 10.1136/bmj.h3672
27. BIRTH-GENE (BIG) Study Working Group; Huang T, Wang T, Zheng Y, Ellervik C, Li X, Gao M, et al. Association of Birth Weight With Type 2 Diabetes and Glycemic Traits: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1910915. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10915
28. Mu M, Wang SF, Sheng J, Zhao Y, Li HZ, Hu CL, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(2):99-113. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.10.006
- Дружинина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 0000-0001-8397-0210
- Герасимов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биомедицинской статистики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID 0000-0003-4549-7172
- Шихмагомедов Рустам Абдуллаевич, аспирант кафедры факультетской терапии №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 0000-0002-5296-8924
- Портнягина Марина Андреевна, ординатор кафедры факультетской терапии №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 0009-0007-7088-1690
- Леженикова Алёна Игоревна, студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 0009-0009-0683-195X

Information about co-authors:

Valery I. Podzolkov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty therapy #2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 00-0002-0758-5609

Natalia M. Podzolkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education ORCID: 0000-0001-9881-1369

Margarita Yu. Skvortsova, MD, PhD, Associate Professor Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education ORCID: 0000-0002-9693-9068

Natalia A. Druzhinina, MD, PhD, Assistant, Department of Faculty therapy No 2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0001-8397-0210

Andrey N. Gerasimov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biomedical Statistics I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0003-4549-7172

Rustam A. Shikmagomedov, MD, Graduate Student, Department of Faculty therapy No 2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0002-5296-8924

Marina A. Portnyagina, MD, Resident, Department of Faculty therapy No 2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0009-0007-7088-1690

Alena I. Lezhenikova, Student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0009-0009-0683-195X

Информация о соавторах:

Подзолков Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 00-0002-0758-5609

Подзолкова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования ORCID: 0000-0001-9881-1369

Скворцова Маргарита Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования ORCID: 0000-0002-9693-9068