

УЛТРАЗВУКОВИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ В ТЪРСЕНЕ НА РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА АДУЛТНА ЗАБОЛЯЕМОСТ ПРИ ПРЕПУБЕРТЕТНИ ДЕЦА, РОДЕНИ МАЛКИ ЗА ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ (МГВ)

В. Йотова, Д. Близнакова, А. Начева¹, Е. Дянков, К. Петрова

Key words: *small for gestational age, kidney size, cardio-vascular risk*

Хипотезата на Barker (1989 г.) за феталния произход на най-инвалидизиращите заболявания в зрялата възраст (исхемична болест на сърцето, мозъчен инсулт, тип 2 захарен диабет и др.) доведе до поредица от проучвания, които откриват намалени размери при раждане, асоцииращи с по-късната заболяемост (2, 6). Не правят изключение и изследванията на бъбречните размери и функция (16, 17). Интересът у изследователите се определя от възможната връзка с едно от най-често свързваните с ниското тегло при раждане заболявания при възрастни – хипертонията (5). В наши по-ранни проучвания (4) ние доказахме, че 18-годишни младежи и девойки, родени МГВ, имат сигнификантно по-малки бъбречни размери, бъбречен обем и по-голяма честота на вродени дефекти.

Цел на настоящата работа е да проверим хипотезата за наличието на разлики в размера на бъбреците според размерите при раждане още в предпубертетна възраст, както и отношението им към някои фактори за бъдеща сърдечно-съдова (СС) заболяемост.

Участници и методи

Проучването е проведено сред родените през 1992 год. във Варна деца. Родените «малки за гестационната си възраст деца» (МГВ) са дефинирани като родени

Катедра по педиатрия и мед. генетика, Медицински университет – Варна; ¹Институт по антропология към БАН, София

ULTRASOUND INVESTIGATIONS OF THE KIDNEYS IN THE SEARCH FOR ADULT MORBIDITY RISK FACTORS IN PRE-PUBERTAL CHILDREN BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE (SGA)

V. Iotova, D. Bliznakova,
A. Nacheva, E. Dyankov, K. Petrova

In the last decades a number of associations of cardio-vascular (CV) adult diseases with small size at term birth were revealed. In our previous studies we found smaller kidney size in adolescents born SGA. Aim of the present study is to test the hypothesis of the presence of differences in kidney size in SGA born children already at pre-pubertal age, as well as their relationship with some risk factors of future CV morbidity. Participants and methods. All the healthy full-term children born in 1992 on Varna territory, with birth weight and/or length ≤ -2 SDS, were invited to the study. The protocol was accepted by 55 SGA children (28 girls), mean age 9.4 ± 0.3 and 43 (27 girls) age- and sex-matched healthy children, born with weight and/or length > -2 SDS. The ultrasound was done in the morning, at fast, in 3 planes. The children were measured, checked, interviewed and some blood investigations were done. Results. No differences in the current height, weight and BMI according to the size at birth were found, except in the SGA girls' stature (1.39 ± 0.1 vs. 1.44 ± 0.1 m, $p=0.03$). The born SGA have significantly smaller kidneys' sizes and volume ($p<0.05$). The SGA children with the highest BMI demon-

*strate significantly smaller anterior-posterior size of the kidneys. The born SGA from the lowest kidney volume quartile have significantly higher systolic BP compared to controls (101.4±8.7 vs. 91.4±7.1 mmHg, p=0.008). The relative share of the children with kidney malformations is similar (p>0.05). **Conclusion.** The present study demonstrates significantly smaller kidney size in pre-pubertal SGA children that correlate with CV risk factors.*

доносени с ръст и/или тегло ≤ -2 SDS през 38–42 гестационна седмица според данните в Съобщението за раждане. Включени са само деца от едноплодни бременности, с поредност от първа до трета, без видими аномалии или данни за заболяване при раждането. За изчисление на индекса на стандартно отклонение (SDS) като стандарт (референтен обхват) са използвани установените от нас в по-ранни проучвания стойности за разпределение на ръста и теглото при новородените /3/.

Прегледан е цялостният архив на съществуващите тогава две родилни заведения в града – Окръжна болница и Акушеро-гинекологична болница, където са раждани не само децата от Варна, но и от повечето околни малки общини и села. През 1992 год. в горепосочените болници са се родили общо 4630 деца. В прегледаните архиви са открити данни за 268 (5,79%) деца, родени МГВ. Този относителен дял е съпоставим с установената от други автори честота на МГВ раждания (1) и означава, че откритите свидетелства добре представят изследваната популация и не предполагат липсваща информация.

Поканени за участие са 129 деца (48,1%), чиито адреси и телефони успяхме да издирим. Писмено информирано съгласие са дали родителите на 55 МГВ деца - 28 момичета и 27 момчета (42,6% от издирените), на ср. възраст $9,4 \pm 0,3$ г. Общо 10,9% от изследваната извадка е без постнатално наваксване в растежа, което отговаря на литературните данни, вкл. и у нас (6,12) и показва, че изслед-

ваната извадка не е селектирана. Децата също дадоха съгласие за участие под надзора на родителите си (“assent”). Проучването е одобрено от Етичната комисия към МБАЛ “Св. Марина” – Варна.

Дизайнът на проучването е тип “случай-контрола”, като приелите да участват МГВ деца са поканени да доведат още 1 дете, родено през същата година, без хронични заболявания и без роднинска връзка с изследвания/изследваната, по възможност от същото училище/социална среда. Така са включени общо 43 (27 момичета и 16 момчета), родени адекватни за гестационната си възраст (АГВ), т. е. с ръст и тегло > -2 SDS, на ср. възраст $9, \pm 0$, г. На Табл. 1 са дадени съответните граници на референтните стойности за ръст и тегло при раждане по пол /по 3/.

Табл. 1. Граници за дефиниция ($= -2$ SDS) на раждане с малки размери в абсолютни стойности за тегло и ръст /по 2/.

	Тегло (g)	Ръст (cm)
Момчета	2760	47,7
Момичета	2570	47,5

Изследването е проведено по време на еднократна сутрешна визита след поне 10 часов глад. Всички участници (случаи и контроли) са здрави, без известни синдроми, водещи до нарушение в растежа, хронични заболявания или прием на медикаменти. В момента на изследването децата са преглеждани за интеркурентни инфекции и при наличие на такива е определена нова дата за визита.

Извършени са подробни антропометрични (ръст, тегло, обиколки и диаметри, както и измерване на кожни гънки), клинични (артериално налягане, пулсова честота), инструментални (ултразвук на корем), биохимични (КГ) и хормонални изследвания (кортизол, полови стероиди, серумен инсулин и др.). Всички родители са се включили в подробно структурирано интервю, касаещо множество пре-, пери- и постнатални фактори с потенци-

ално отношение както към раждането с малки размери, така и към метаболитния и СС риск. Антропометричните измервания са извършвани с преносим стадиометър на Harpenden, теглото – на стационарна калибрирана теглилка (TANITA), а останалите антропометрични показатели – обиколки, сегменти, кожни гънки – с подходящо стандартизирано оборудване само от двама изследователи (А.Н., К.П.). Отчитан е II-ри пуберетен стадий по Tanner (започнал пубертет). Индексът на телесна маса (ИТМ) е изчислен по формулата: **тегло в kg / (ръст в m)²**.

Ултразвуковото изследване е извършено сутрин на гладно, с апарат Controne, като измерванията са правени в три равнини. Ултрасонографистът е един и същ (Д. Б.), като МГВ/АГВ статусът на всяко изследвано дете не му е известен.

Бъбречният обем е изчислен по формулата за пресечен овоид:

$$BO (ml) = (a \times b \times c) \times 0,523$$

Анализът на данните е извършен с помощта на статистически пакет SPSS for Windows, version 11.0, чрез вариационен анализ с използване на t-критерия на Student-Fisher при сравняване на непрекъснати променливи; многофакторен линеен регресионен анализ; дисперсионен еднофакторен (ANOVA) и мултифакторен (MANOVA) анализ, и др. Статистическа достоверност е приемана при $p \leq 0,05$.

Резултати

В изследваната извадка не са установени разлики в настоящите ръст, тегло и ИТМ според размерите при раждане, освен по-нисък ръст при МГВ момичетата ($1,39 \pm 0,1$ c/y $1,44 \pm 0,1$ m, $p=0,03$). Настоящият ИТМ и при двата пола е без сигнификантни разлики (Табл. 2).

Родените МГВ имат по-малки бъбреци – размери и обем, като разликите са по-изразени и достигат сигнификантност при женския пол (Табл. 3). Интересен факт е наблюдаваната фамилност по отношение на по-ниските, макар и в нормални граници, ръст и тегло при раждането на родителите, които са по-изразени при МГВ децата в сравнение с родените АГВ деца. При майките на момичетата тези разлики достигат сигнификантност (Табл. 3).

Само МГВ децата с ИТМ над медианата демонстрират сигнификантно по-малки предно-задни размери на бъбреците ($p=0,023$).

При двата пола родените МГВ от най-ниския квартил на бъбречния обем имат сигнификантно по-високо систолно артериално налягане (САН) в сравнение с контролите ($101,4 \pm 8,7$ c/y $91,4 \pm 7,1$ mmHg, $p=0,008$). Сред децата със серумен кортизол над медианата ($388,2$ nmol/l, рефер. граници за метода 260-720 nmol/l), родените МГВ имат сигнификантно по-високо САН в сравнение с родените АГВ ($106,9$ c/y $99,9$ mmHg, $p=0,031$).

Табл. 2. Разлики в теглото, ръста и индекса на телесна маса (ИТМ) според размерите при раждане.

		момичета			момчета		
		МГВ	АГВ	p	МГВ	АГВ	p
Тегло (kg)	раждане	2,554	3,348	<0,001	2,568	3,253	<0,001
	предпубертет	33,14	35,53	n.s.	31,763	33,081	n.s.
Ръст (m)	раждане	0,476	0,506	<0,001	0,478	0,501	<0,001
	предпубертет	1,399	1,437	0,03	1,376	1,402	n.s.
ИТМ (kg/m ²)	раждане	11,19	13,01	<0,001	11,87	13,01	<0,001
	предпубертет	16,87	17,13	n.s.	16,75	16,86	n.s.

Табл. 3 Бъбречен обем и някои допълнителни сигнификантни фактори според размерите при раждане.

	момчета			момчета		
	МГВ	АГВ	<i>p</i>	МГВ	АГВ	<i>p</i>
Обем на ДБ (cm ³)	54,5±11,0	68,9±27,1	0,012	56,7±15,2	58,6±14,6	<i>n.s.</i>
Обем на ЛБ (cm ³)	62,6±13,8	78,8±28,5	0,009	67,2±21,5	69,1±23,7	<i>n.s.</i>
Ръст на майката (m)	1,59±0,05	1,64±0,06	0,011	1,57±0,06	1,60±0,08	<i>n.s.</i>
Тегло при раждането на майката (kg)	2,83±0,71	3,35±0,57	0,027	3,14±0,53	3,25±0,45	<i>n.s.</i>

Линеарният регресионен анализ с включване на повечето изследвани рискови фактори открива сигнификантна зависимост на САН от настоящото тегло ($\beta=0,45$, $p<0,001$), пулсовата честота ($\beta=0,25$, $p=0,018$), както и обратна връзка с МГВ/АГВ статуса ($\beta=-0,23$, $p=0,038$), т.е. колкото по-малки са размерите при раждане, толкова по-високо е САН.

В настоящото проучване делът на децата с вродени аномалии в двете изследвани групи не се различава сигнификантно (18,0% с/у 26,1%, $p>0,05$).

Обсъждане

Настоящите резултати са първите у нас, потвърждаващи корелацията между измерените чрез ултразвук бъбречни размери и някои сърдечно-съдови рискови фактори, известни в световната литература. Giargros и съавт. (10) при лонгитудинално проследяване на родени МГВ деца намират по-бърз постнатален бъбречен растеж, особено през първата година и наваксване спрямо родените АГВ деца. Уникалното в нашето проучване е установяването на еднакви размери в предпубертетна възраст (тегло и ИТМ при двата пола, както и ръст при момчетата) на изследваните случаи и контроли и въпреки това, различия в някои бъ-

бречни параметри. Нещо повече, при родените МГВ само по-големият настоящ ИТМ асоциира с по-малък предно-заднен размер на бъбреците (т. нар. форма тип „наденичка”). В проучването на Schmidt и съавт. (17) показват същата негативна корелация на бъбречния обем (БО) с теглото при раждане, но при постнатално проследяване авторите намират промяна с позитивиране на корелацията на БО с размерите (ръст и тегло) на 18 месеца. От своя страна Vokl и съавт. доказват, че деца на ниски родители изостават в растежната си скорост още като кърмачета, независимо от размерите си при раждане (18). Дизайнът на нашето проучване не позволява да се проследи лонгитудинално дали откритите асоциации имат някаква динамика във времето, то само установява на прага на пубертета все още сигнификантно влияние на размерите при раждане върху измерените ултрасонографски бъбречни размери.

Предишни наши проучвания (3) откриха още по-изразени зависимости при 18 год. младежи, което насочва към възможността потенциалът за бъбречен растеж при родените МГВ да намалява с възрастта. Както е известно и от проучвания на отношението между растежа на други органи и тяхната функция, това може да

ги постави в неблагоприятна позиция. Дали това е свързано с понижен брой нефрони („пренатално програмиране“), каквито доказателства съществуват от експерименти с животни (7) или допълнителната увреда от неблагоприятната постнатална среда има основно значение (11) - това са въпроси, които все още търсят своя отговор. За целите на нашето проучване бе по-важно дали още в тази възраст са налице рискови фактори за основната заболяемост, с която асоциира раждането с малки размери - сърдечно-съдовата (17). Именно затова са включени показатели като пулсова честота и ниво на серумен кортизол, даващи представа за способността за симпато-адренален отговор, както и артериалното налягане. Липсата на зависимости с диастолното артериално налягане приемаме като свързани с възрастта, тъй като повечето проучвания при млади (13) и възрастни зрели индивиди (9) намират такава. Систолното артериално налягане, което по принцип корелира повече със симпато-адреналния отговор, показва изразена корелация с МГВ/АГВ статуса при раждане дори на тази ранна възраст, описана и от други автори (за обзор вж. 15).

Същевременно регресионният модел отчита сигнификантното значение на бурното постнатално наваксване на тегло – до степен да се достигнат АГВ връстниците, и на повишената пулсова честота – още един показател, потвърждаващ повишената адренална функция. Много проучвания понастоящем водят до този неизменен извод – на фона на ниско тегло и/или ръст при раждане, ранното и бурно постнатално наваксване, особено на тегло, е негативен фактор, силно увеличаващ СС и метаболитен риск. Има достатъчно доказателства в литературата, че се касае за наваксване основно на мастна маса (8). Значението на затлъстяването е отдавна известно като негативен фактор за бъбречното здраве. В САЩ сред възрастни затлъстяването е основна причина за хронична бъбречна недостатъчност и хемодиализа (14). Опасността за бъдещото бъ-

бречно здраве при родените МГВ най-вероятно е в относителния дял на тяхната мастна маса, която не е така видима както при затлъстяването (13), но е разположена предимно абдоминално и е много опасна за засегнатите индивиди (19).

Заклучение

Настоящото проучване демонстрира наличието в предпубертетна възраст на сигнификантно по-малки бъбречни размери при родените МГВ деца, корелиращи с допълнителни важни сърдечно-съдови рискови фактори. Откритите асоциации потвърждават по-ранни данни в литературата и заслужават по-нататъшно изучаване, най-ценно от които би било лонгитудинално проследяване на бъбречните размери и функция след раждането.

Книгопис:

1. Данова Н. Социалнохигиенни аспекти на раждането на деца с ниска телесна маса. Дисертация, Плевен, 1988 г.
2. Йотова В. Ефект от ниските тегло и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркери на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши. Дисертация, София, 2002 г., 202 стр.
3. Йотова В., В. Цанева, К. Петрова. Постнатален растеж и риск от нисък ръст при деца, родени малки за гестационната си възраст – от раждането до крайния ръст. Педиатрия 2001, 4: 32-35
4. Йотова В., Д. Близнакова, В.Цанева. Ехографски бъбречни размери и аномалии при зрелостници, родени малки за гестационната си възраст. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2001, 1: 25-31
5. Adair LS, R Martorell, AD Stein et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country

- cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin Nutr* 2009, 89: 1383-92
6. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2: 7-13
 7. Bassan H, LL Trejo, N Kariv et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 2000; 15(3-4): 192-95
 8. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 Suppl 4: S23-35
 9. Eriksson JG, TJ Forsen, E Kajantie et al. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension* 2007; 49: 1415-21
 10. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(12): 3422-27
 11. Hales CN, Ozanne SE. For debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 2003; 46(7): 1013-19
 12. Iotova V., V. Tzaneva, K. Petrova. Patterns of growth, prevalence and relative risk of short stature in secondary school graduates born small for gestational age. *Horm Res* 53, Suppl. 2, P1-91
 13. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005, 48(5): 849-55
 14. Kopple JD, V Feroze. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011, 21(1): 66-71
 15. Ong K. Adrenal function of low-birthweight children. *Endocr Dev* 2005; 8: 34-53
 16. Rakow A, S Johansson, L Legnevall et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2008, 23: 1309-15
 17. Schmidt IM, M Chellakooty, KA Boisen et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effect of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005, 68: 731-40
 18. Volkl TM, B Haas, C Beier, D Simm, HG Dorr. Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short-statured parents. *J Pediatr* 2006, 148(6): 747-52
 19. Yainik CS, AV Ganpule-Rao. The obesity-diabetes association: what is different in Indians? *Int J Low Extrem Wounds* 2010, 9(3): 113-15

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Виолета Йотова,
 Кат. по педиатрия и мед. генетика;
 МБАЛ „Св. Марина“,
 бул. Хр. Смирненски” 1, Варна 9010
 Тел./факс; 052 302 889
 e-mail: iotova_viol@abv.bg