

ДИЗАЙН И ОСОБЕНОСТИ НА ПРОГРАМАТА ЗА НАВРЕМЕННО ОТКРИВАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ДОНОСЕНИ И НЕДОНОСЕНИ ДЕЦА, РОДЕНИ МАЛКИ ЗА GESTАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ

Таня Златева¹, Дарина Крумова¹, Калоян Цочев¹, Таня Праматарова², Ралица Георгиева³, Мая Кръстева-Вилмош⁴, Пенка Петлешкова-Ангелова⁴, Христо Мумджиев⁵, Христина Стоянова⁵, Виолета Йотова¹

¹ДОИЛ, I ДК, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет- Варна

²Клиника по неонатология, МБАЛ „Д-р Иван Селимински“ – Сливен

³Клиника по Неонатология, СБАЛДБ „Проф. Д-р Иван Митев“, Медицински университет – София,

⁴Клиника по Неонатология, УМБАЛ „Свети Георги“, Медицински университет – Пловдив,

⁵Клиника по Неонатология, УМБАЛ „Проф. Ст. Куркович“, Тракийски университет, Стара Загора

DESIGN AND SPECIFIC FEATURES OF THE PROGRAMME FOR EARLY DETECTION AND FOLLOW-UP OF FULL-TERM AND PRETERM CHILDREN, BORN SMALL FOR THEIR GESTATIONAL AGE

Tanya Zlateva¹, Darina Krumova¹, Kaloyan Tsochev¹, Tanya Pramatarova², Ralitsa Georgieva³, Maya Krasteva-Vilmosh⁴, Penka Petleshkova-Angelova⁴, Hristo Mumdzhiiev⁵, Hristina Stoyanova⁵, Violeta Iotova¹

¹PICU, First Pediatric Clinic, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

²Neonatology Clinic, Dr. Ivan Seliminski Hospital, Sliven

³Neonatology Clinic, SHATPD “Prof. Dr. Ivan Mitev”, Medical University of Sofia

⁴Neonatology Clinic, St. George University Hospital, Medical University of Plovdiv

⁵Neonatology Clinic, Prof. St. Kirkovich University Hospital, Trakia University, Stara Zagora

РЕЗЮМЕ

От 2007 г. съществува международен консенсус за наблюдение и лечение на децата, родени малки за гестационната си възраст (МГВ). Раждането на МГВ дете е свързано с много усложнения в различни периоди от живота. Често в практиката децата, родени с малки размери, са подценявани и невинаги насочвани навреме към детски ендокринолог, а те съставляват значима част от децата с проблеми в растежа. В нашата страна липсва достатъчно информация за състоянието и алгоритъм за проследяване. Имайки всичко това предвид, Варненското дружество по детска ендокринология и Българската асоциация по неонатология

ABSTRACT

In 2007 the International Consensus for Management of Children Born Small for Their Gestational Age (SGA) was published. SGA birth is connected to many complications in different periods of life. Often in practice children born with small sizes are underestimated and not always referred timely to a pediatric endocrinologist. These children represent a significant part of children with growth problems. In our country there is not enough information for the condition and algorithm for its follow-up. Having all this in mind, Varna Pediatric Endocrine Society (VAPES) and Bulgarian Neonatology Association (BNA) created the Programme for Early Detection and Follow-Up of Full-Term and Pre-Term Children,

създадоха “Програма за навременно откриване и проследяване на доносени и недоносени деца, родени МГВ”. Настоящата работа представя дизайна на изследването. Програмата е научно-приложно изследване за ранно откриване на доносени и недоносени МГВ деца, целящо да улесни своевременната диагноза на синдроми и заболявания, свързани с МГВ раждане, и при нужда – да насочи за допълнителни, включително генетични изследвания. Чрез Програмата се очаква да се осъвременят данните за честота на МГВ раждания, както и на МГВ деца без постнатално наваксване в растежа в нашата страна. В края на Програмата ще се оцени нейната рентабилност и ще се създаде алгоритъм за проследяване и лечение на тези деца.

Благодарности: Програмата се осъществява от Българската асоциация по неонатология и Варненското дружество по детска ендокринология с подкрепата на Pfizer Global Medical Grants (ID: 64919053).

Ключови думи: малки за гестационната възраст, МГВ, наваксване в растежа, нисък ръст, своевременно диагноза

Born SGA. The current publication presents the design of the study. The Programme is scientifically applied investigation for early detection of full-term and preterm SGA children, aiming to facilitate timely diagnosis of syndromes and conditions connected to SGA births and, if needed, to recommend additional testing, including genetic. Through the Programme we expect to update the data for the prevalence of SGA births and SGA children without postnatal catch-up in our country. At the end of the Programme, we will evaluate its cost-effectiveness and will create an algorithm for detection and treatment of these children.

Acknowledgements

The Program is run by the Bulgarian Neonatology Association and the Varna Pediatric Endocrine Society with support from the Pfizer Global Medical Grants (ID: 64919053)

Keywords: small for gestational age, SGA, catch-up growth, short stature, timely diagnosis

УВОД

През 2007 г. е публикуван първият Консенсус за лечение на малки за гестационната си възраст деца (МГВ). В него дефиницията за МГВ дете е „всяко новородено с ръст и/или тегло под 3-ти перцентил за съответната гестационна възраст” спрямо съответните популационни растежни стандарти (1). През 2013 г. Fenton et al. предлагат нова дефиниция след създаване на последните стандарти за вътреутробен растеж (2003 г.) – „всяко новородено с ръст и/или тегло под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст” (2). Към момента етиологията на раждането на МГВ дете се свързва с много фактори – генетични, плацентарни, фактори от околната среда и други (3). МГВ ражданията са често обвързани с наличието на различни синдроми – Silver-Russell Syndrome (SRS), Prader-Willi Syndrome (PWS), Temple и др. От фак-

торите на околната среда с изключително важно значение са тютюнопушенето, употребата на алкохол и наркотици по време на бременността. Ранната плацентарна дисфункция е от важните фактори, свързани с раждането на дете с ниско тегло и/или размери.

По литературни данни честотата на МГВ ражданията варира от 3% в развитите страни (4) до 27.8 % в страните с нисък и среден доход (5). През 2002 г. е проведено първото проучване в нашата страна на МГВ деца. Тогава Йотова открива 5.19% доносени МГВ новородени във Варна (6). По данни на Крумова и сътр. от 2022 г. в един родилен дом във Варна МГВ ражданията на доносени и недоносени деца са между 12.9 % и 14% (7).

МГВ раждането е свързано с два вида усложнения – ранни и късни. Към ранните усложнения се причисляват смъртността, повишеният риск от хипогликемии, хипо-

термия, повишен риск от развитие на тромбози и некротичен ентероколит (8).

Късните усложнения могат да се появят в ранна детска или в зряла възраст. Могат да бъдат засегнати всички органи и системи – нервна, ендокринна, сърдечно-съдова, опорно-двигателна и др. (9)

Растежът е важен критерий за физическото развитие на децата. При проучването у нас от 2002 г. (6) 92.6% от родените доносени МГВ деца са наваксали в ръста си до края на 1-вата година. Макар че на 8-год. възраст само 4.1% от децата са под -2 SD, на 18-год. възраст този относителен дял се повишава отново до 10.9%, най-вероятно поради тенденцията за по-ранно наваксване спрямо физическите параметри на децата и по-бързо по темпо пубертетно развитие. В същото проучване около 1/3 от ниските възрастни са родени МГВ (6). По по-скорошни данни на van der Steen близо 20% от децата с нисък ръст са родени МГВ (10).

В последните 30 години при все повече отклонения в растежа, свързани с нисък ръст, е възможно започване на лечение с човешки рекомбинантен растежен хормон (чрРХ). Лечението с чрРХ е одобрено при някои синдроми и МГВ деца без постнатално наваксване в растежа през 2001 г. в САЩ и през 2003 г. в Европа (11). Към момента е доказано, че използването на чрРХ подобрява крайния ръст, намалявайки при това метаболитните нарушения (11). В Европа лечението с чрРХ при МГВ деца без постнатално наваксване в растежа е одобрено след 4-годишна, а в САЩ – след 2-годишна възраст. Тази разлика се дължи на факта, че допълнителен малък процент МГВ деца наваксват растежа си до 4 год. (12). Консенсусът за лечение на МГВ деца препоръчва стартиране на лечение с РХ между 2 и 4 годишна възраст (1). У нас, Йорданова и сътр. описват случай на дете със SRS, което започва терапия с чрРХ на 1 г. 8 м. Според клиничното ръководство за синдрома на Silver-Russell, терапия с чрРХ се започва между 2- и 4-годишна възраст, след като са разрешени хранителните им проблеми и е достигнато адекватно тегло и индекс на телесна маса (ИТМ) (13). Още след първите 4 мес. от старта на лечението авторите наблюдават ускоряване в растежната скорост и по-

добряване в двигателното и нервно-психическото развитие на детето, което продължава и към момента на публикацията (11).

В България все още лечението на МГВ деца без постнатално наваксване в растежа с чрРХ, обаче, не е реимбурсирано и към момента се осъществява единствено чрез благотворителната инициатива „Българската Коледа“.

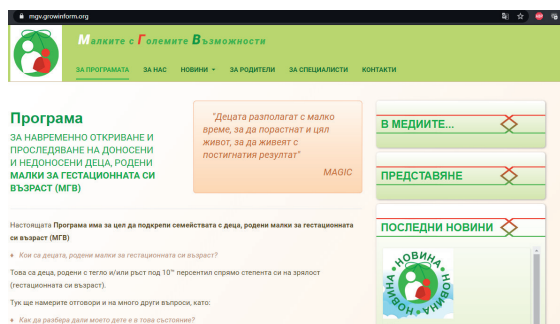
ЦЕЛ

Настоящата разработка представя дизайн на „Програма за навременно откриване и проследяване на доносени и недоносени деца, родени МГВ“, която цели да идентифицира и спомогне за правилното проследяване на доносени и недоносени МГВ деца, както и за избягване на тежки последици за тяхното здраве.

МЕТОДОЛОГИЯ И ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ

Чрез представената Програма активно ще се проследяват децата до 2-годишна възраст за наваксване в растежа, като участващите МГВ деца ще бъдат насочвани към детски ендокринолог от 3-месечна до макс. 2-год. възраст. Ще се осигурява информация за състоянието и ще се поддържат уебсайт, Facebook страница и имейл за уведомяване на родителите за развитието на проекта.

Програмата ще работи с разрешение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ). Важна стъпка за осъществяване на Програмата е изграждане на уебсайт (www.mgv.growinform.org) (Фиг. 1). За работата по сайта и популяризиране на цялата инициатива ще работи PR специалист. Базирано на предходния опит от Програма GrowInform (www.growinform.org), сайтът и работата с PR специалист са от изключителна важност не само за популяризиране на Програмата, но и за по-доброто информиране и осъществяване на широката общественост не само за съществуването на деца с такива проблеми, но и за правилното им отглеждане и навременното им достигане до медицинска помощ.



Фиг. 1. Визия на сайта на „Програма за навременно откриване и проследяване на доноседени и недоноседени деца, родени МГВ“

Програмата ще се осъществява в два етапа. В първи етап ще се включат активно участващите клиници по неонатология, като 23 клиници от цялата страна са изяви-ли желание за участие. Всяка от неонатоло-гичните клиници ще бъде снабдена с мате-риали – таблици, криви на Fenton, фигури за ранен скрининг за синдроми на Finken, таб-лици за записване на пациенти, модерен не-онатологичен ръстомер, флайери и плакати за представяне на Програмата. Участващи-те неонатолози ще преминат обучение за ра-бота по Програмата и набирането на пациен-ти. При дефиниране на МГВ дете при раж-дане, участващите неонатолози ще провеж-дат разговор с родителите, за да бъде обяс-нено по-подробно състоянието и свързани-те с него рискове. При съгласие за участие ще бъде попълвано информирано съгласие от родителите.

Ще бъдат включвани деца, които отго-варят на следните критерии:

През 1-вата година:

- родено недоноседено според срока на бременността дете с ръст и/или тегло под 10-и перцентил според растежните криви на Fenton;

- родено доноседено дете (38–42 г.с.), кое-то отговаря на следните критерии (Йотова, 2002 г.):

- за момчета – ръст под 47.7 cm, тегло под 2760 g;

- за момичета – ръст под 47.5 cm, тегло под 2579 g;

- получено писмено информирано съ-гласие от родителите.

През 2-рата година:

- липса на наваквващ растеж до 24-мес. възраст (ръст или тегло под 1.5 SD спрямо средния родителски ръст);

- валидно информирано съгласие.

Изключващите критерии по Програма-та са:

За 1-вата година:

- планирано трайно напускане на стра-ната в следващата една година;

- раждане на дете с тежки увреждания;

- оттегляне на съгласието за участие в проучването.

За 2-рата година:

- тежко инвалидизиращо заболяване;

- неучастие в първата част на проекта;

- оттегляне на съгласието за участие в проучването.

Веднъж месечно с участващите клини-ки по неонатология ще се свързват двама ко-ординатори от Програмата – един от страна на неонатолозите и един от страна на детски-те ендокринолози. Данни относно броя на ражданията, броя открити и записани в Про-грамата МГВ деца от клиниките ще бъдат съ-бирани от координаторите всеки месец.

Във втората част от Програмата запи-саните деца ще бъдат насочвани към заяви-лите участие детски ендокринолози, общо 22 към момента. При навършване на 2-годиш-на възраст участващите деца ще бъдат пре-гледани от детски ендокринолог и ще бъде извършена оценка на техния растеж и ця-лостното здраве. За целта ще бъдат използ-вани кривите на Centers for Disease Control and Prevention (CDC), които са най-широ-ко използвани в нашата страна (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm). При прегледа ще се откриват МГВ деца без пост-натално навакване в растежа, които ще бъ-дат допълнително проследявани и при нуж-да ще бъдат провеждани изследвания, вклю-чително генетични за откриване и/или из-ключване на синдроми. Всеки месец ще бъде напомняно на тези участващи семейства, чи-ито МГВ деца са на 2-год. възраст, за предсто-ящия преглед при детски ендокринолог и ще бъде събирана информацията от клиничния преглед. Ще се събират данните за допълни-

телни изследвания в случаите, в които такива са били необходими.

Всички участващи родилни домове ще бъдат снабдени с ръстомери Сесса, за да е възможно правилното измерване на новородените. Ауксологичният метод ще бъде използван от неонатолозите при оценка и дефиниране на новородените и от детските ендокринолози при оценка за наваксване или ненаваксване в растежа на записаните в Програмата деца. При осъществяване на Програмата участващите неонатолози и детски ендокринолози ще се стараят да обясняват подробно на участващите семейства рисковете, свързани с раждане на МГВ дете, и здравните последици във всеки един етап от развитието на детето. Както споменахме, за тази цел ще бъдат използвани специално изготвените за целите на Програмата листовки, плакати и кратки видео материали, както и публикуваните на сайта инструменти, свързани с правилното измерване и оценка на растежа и растежната скорост на децата.

На 2-годишна възраст отново ще бъде извършван скрининг за синдроми и състояния, свързани с раждане на МГВ дете. Детските ендокринолози ще извършват клинична оценка на растежа на децата на 2-годишна възраст и ще предлагат проследяване и/или насочване по-нататък. На ниските МГВ деца ще бъде предлагано лечение с чрРХ, като при необходимост ще бъдат насочвани към третична структура по детска ендокринология за започване на лечение. В края на всеки етап ще бъде извършван статистически анализ на резултатите от Програмата и ще се дисеминират както чрез научни публикации, така и чрез новини на сайта и в широк кръг от медии, вкл. Facebook страницата на Програмата.

Планират се анкети за участващите неонатолози и детски ендокринолози за оценка на подхода на Програмата и обсъждане на по-нататъшното му прилагане. Ще бъдат изготвени анкети за оценка на инициативата от гледна точка на неонатолозите и такива за детски ендокринолози. Ще бъде оценена рентабилността и като осъществяване, с цел да се въведе след приключване на Програмата като рутинна практика в клиниките по неонатология и да се интегрира в здравната система на страната.

До момента у нас не е прилагана подобна програма. Именно затова е трудно да се обобщят очакваните резултати напълно достоверно. Планираната инициатива цели на първо място да информира широката общественост за проблема и заедно с това да подпомогне семействата с МГВ деца за правилното им отглеждане и при нужда, диагностика и лечение. Предвид данните за брой раждания на участващите неонатологични клиники (n=23) при 100% участие за 2020 г. се очаква да бъдат открити около 2000 до 3000 МГВ новородени, съответно 1000 до 1500 при 50% участие. Както споменахме, на всеки етап предлаганият подход ще бъде оценяван по отношение на необходимост от промяна в организацията, рентабилност и допълнителни ползи.

Към момента на стартиране на Програмата всички клиники по неонатология демонстрират голямо желание за работа, което предполага, че Програмата ще има успех. За по-голяма успеваемост по програмата ще работи PR специалист, за да бъде достатъчно достъпна информацията за широката общественост и повече семейства с деца с проблеми с растежа да потърсят помощ навреме.

Тъй като Програмата по своята същност е научно-приложно изследване, освен положителните резултати на всеки етап, стриктно ще се документират пречките (барииери), както и улеснителите при осъществяването ѝ. Натоваарването в неонатологичните клиники, намалението на броя специалисти-неонатолози, увеличаване на неонаталната патология по принцип се очаква да са сред сериозните проблеми за преодоляване. Очакваме да има нежелание, страх, подозрителност и от страна на родителите поради необичайността на подхода за нашата страна, което може да намали броя на участващите, спрямо броя открити МГВ деца. Програмата започва в условията на COVID-19 пандемия, което се надяваме да не повлияе на откриването и записването на пациенти. Като съществен улеснител предполагаме, че ще се очертае естественият стремеж на по-младите хора към повишена информираност, основно от електронни източници, както и по-доброто възприемане от тяхна страна на мерки за превенция, отколкото за лечение.

При успех, в края на Програмата ще бъде създаден алгоритъм за проследяване, започващ още при раждането на МГВ дете, който да улесни семействата, лекарите и медицинските специалисти от всички сфери – неонатолози, акушерки, педиатри, обща медицина, детски ендокринолози, психолози, педагози и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Програми като настоящата и техните резултати са важни за подобряване на профилактиката и за успехите на общественото здравеопазване, както и за реални постижения в областта на детското здраве – деклариран държавен приоритет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10. doi: 10.1210/jc.2006-2017. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17200164.
2. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013 Apr 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. PMID: 23601190; PMCID: PMC3637477.
3. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083. Erratum in: *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):96. PMID: 29982551.
4. Hansen DN, Odgaard HS, Uldbjerg N, Sinding M, Sørensen A. Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Apr;99(4):503-509. doi: 10.1111/aogs.13764. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31670396.
5. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, Adair L, Baqui AH, Bhutta ZA, Caulfield LE, Christian P, Clarke SE, Ezzati M, Fawzi W, Gonzalez R, Huybregts L, Kariuki S, Kolsteren P, Lusingu J, Marchant T, Merialdi M, Mongkolchat A, Mullany LC, Ndirangu J, Newell ML, Nien JK, Osrin D, Roberfroid D, Rosen HE, Sania A, Silveira MF, Tielsch J, Vaidya A, Willey BA, Lawn JE, Black RE; CHERG SGA-Preterm Birth Working Group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013 Jul;1(1):e26-36. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70006-8. Epub 2013 Jun 25. Erratum in: *Lancet Glob Health.* 2013 Aug;1(2):e76. PMID: 25103583; PMCID: PMC4221634.
6. Йотова В., Ефект от ниските телло и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркери на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши - Автореферат. София, 2002 г.
7. Krumova D., Zlateva T., Yordanova D., Pancheva R., Georgieva R., Iotova V., Trends in the premature small for gestational age (SGA) births and perinatal outcomes at the tertiary maternity clinic in the city of Varna, Bulgaria (2007-2020). 4th Summer Discussion of Neonatology, 15-18.06.2022, Avignon, France - e-poster
8. Крумова Д., Златева Т., Ранкова К., Цочев К., Георгиева Р., Йотова В. Начални резултати от лечението с растежен хормон на ниски малки за гестационната си възраст деца. *Известия на Съюза на учените – Варна* 2021, 2, 26:27-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/isuvsme.v26i1.8143>
9. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jul 14;10:67-83. doi: 10.4137/CMPed.S40070. PMID: 27441006; PMCID: PMC4946587.
10. Van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):283-94. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.008. PMID: 27241965.
11. Йорданова Н., Йотова В., Баздарска Ю., Галчева С., Младенов В., Бояджиев В., Цочев К., Карамфилова Т. Синдром на Силвър-Ръсел – преставяне на съвременните консенсусни насоки за диагноза и лечение, заедно с описание на клиничен случай. *Педиатрия*, 2020, 1: 12-17
12. Netchine I, van der Steen M, López-Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age. *Front Pediatr.* 2021 May 13;9:655931. doi: 10.3389/fped.2021.655931. PMID: 34055692; PMCID: PMC8155308.
13. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP,

Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Feb;13(2):105-124. doi: 10.1038/nrendo.2016.138. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27585961.

Адрес за кореспонденция:

Таня Златева
УМБАЛ „Св. Марина“
Бул. Христо Смирненски 1
9010 Варна
e-mail: stefanova.tanya.92@gmail.com
