МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-р ЕЛЕНА ЖИВКОВА ПИРНАРЕВА

АСФИКСИЯ ПРИ ИНТРАУТЕРИННА РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА- КАРДИОТОКОГРАФСКИ И УЛТРАЗВУКОВИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА

Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: Медицина, шифър 7.1

Научна специалност : Акушерство и гинекология

София, 2017

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	5
I. Въведение	**8**
II. Литературен обзор	9
1.Асфиксия-дефиниция	10
1.1.Асфиксия-патофизиология	10
1.2.Асфиксия-неврологични последици	13
2.Фетална циркулация	16
3.Алкално-киселинно равнавесие	18
4.Метаболитна ацидоза	21
5.Апгар скор	24
6.Кръвен лактат	25
7.Интраутеринна ретардация на плода	27
8.Прееклампсия	45
III.Цел и задачи	50
IV.Пациенти и методи	50
1.Клиничен материал	51
2.Изследователски методи	52
2.1.Клинични и лабораторни методи	53
2.2. Методи за антенатално наблюдение-кардиотокография, ехография, Доплерово изследване	54
2.3.Статистически методи	60
V. Резултати и обсъждане	**62**

1.Оценка на основните демографски показатели като фактор в изследваните групи 62

1.1.Възраст на изследваните пациентки 63

1.2.Менархе, интервал и продължителност на менструалното кървене като фактори в изследваните групи 64

1.3.Паритет на пациентките като фактор в изследваните групи 65

1.4.Наддаване на тегло като фактор при изследваните групи 67

1.5.Тегло на бременните като фактор 68

1.6.BMI като фактор при изследваните групи 69

1.7.Ръст на пациентките като фактор в изследваните групи 71

1.8.Фамилна обремененост на пациентките като фактор при изследваните групи 71

1.9.Минали заболявания при пациентките като фактор в изследваните групи 73

1.10.Наличие на отоци при бременните 75

1.11.Стойности на кръвното налягане в групата с ИУРП и прееклампсия по гестационни седмици 75

2.Ехографски показатели в контролната група и двете изследвани групи бременности с ИУРП **78**

2.1.Биометрични показатели в изследваните групи по гестационни седмици **78**

3.Доплерови показатели в контролната група и групите с ИУРП разпределени по гестационни седмици **88**

4.Кардиотокографско изследване в групите 96

5.Изследване на промени в кардиотокографията, ехография, артериален и венозен Доплер при раждане на плод в асфиксия **97**

5.1.При умерена асфиксия на плода **98**

5.1.1.Резултати **99**

5.2.При тежка асфиксия на плода **106**

5.2.1.Резултати **106**

5.3.Резултати от АКС от пъпната артерия на новородените за концентрация на бикарбонатите(HCO_3mmo/l) в контролната група и групите с умерена и тежка асфиксия **112**

5.4.Изследване на лактат по микрокръвен метод в контролната група(здрави новородени) и плодове с интраутеринна ретардация **114**

5.5.Резултати за Апгар на 1-ва и 5-та минута в групите с умерена и тежка асфиксия **117**

6.Изследване на заболеваемост и смъртност в групите с ИУРП **119**

7.Алгоритъм за поведение при ИУРП **128**

VI.Изводи **129**

VII.Приноси **130**

Публикации и участия в конгреси **131**

VIII.Книгопис **133**

Приложения 166

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращение	**Значение**
на български език	
АКС	**алкално-киселинно състояние**
БПД	**бронхо-пулмонална дисплазия**
ВТР	**вероятен термин на раждане**
г.с.	**гестационна седмица**
ИВК	**интравентрикуларен кръвоизлив**
ИУРП	**интраутеринна ретардация на плода**
ИО	**интензивно отделение**
ПРМ	**последна редовна менструация**
КСП	**кортикостероидна профилактика**
МЗ	**минали заболявания**
НЕК	**некротизиращ ентероколит**
РЗ	**родилна зала**
ФЗ	**фамилни заболявания**
ХИЕ	**хипоксично-исхемична енцефалопатия**
ХМБ	**хиелинно-мембранна болест**
УЗИ	**ултразвуково изследване**
на английски език	
AC- (Abdominal circumferation)	**обиколка на корема**
AFI-(Amniotic fluid index)	**индекс на околоплодна течност**
AUt- (Arteria uterina)	**утеринна артерия**
AUMB- (Arteria umbilicalis)	**пъпна артерия**
AUMBPI- (Arteria umbilicalis pulsatility index)	**пулсативен индекс на пъпната артерия**
AREDV-(Absent or reversed end-diastolic	**липсващ или обратен краен диастолен**

umbilical artery)	**кръвоток на пъпната артерия**
BE- (Base excess)	**дефицит на основи**
BiPaP- (Bilevel positive airway pressure)	**неинвазивна вентилация с позитивно въздушно налягане**
B mode	***B* режим в ехографското изследване**
BMI- (Body mass index)	**индекс на телесно тегло**
BPP- (Biophysical profile)	**биофизичен профил**
CI- (Confidence interval)	**доверителен интервал**
CPR- (Cerebro placental ratio)	**церебро-плацентарно съотношение**
CPAP-(Continuous positive airway pressure)	**вентилация с продължително позитивно налягане**
DV- (Ductus venosus)	**дуктус венозус**
DVAV- (Ductus venosus a wave)	**скорост на а-вълната на дуктус венозус**
DVPIV- (Ductus venosus pulsatility index for the vein)	**дуктус венозус, пулсативен индекс на вените**
EFW- (Estimated fetal weight)	**очаквано тегло на плода при раждане**
EFM-(Electronic fetal heart monitoring)	**електронно мониториране на плода по време на раждане**
HC- (Head circumferation)	**обиколка на главата**
HCO_3	**хидрогенкарбонатен анион**
HIF -1α- (Hypoxia-inducible factor 1-alpha)	**хипоксия-индуциран фактор 1алфа**
IMV- (Intermittent mandatory ventilation)	**неинвазивна маскова вентилация**
IPPV-(Intermittent positive pressure ventilation)	**вентилация с променливо позитивно налягане**
IUGR- (Intrauterine growth restriction)	**интраутеринна ретардация на плода**
IVC- (Vena cava inferior)	**долна куха вена**
FL- (Femur length)	**дължина на бедрена кост**
OR- (Odds ratios)	**отношение на рисковете**
PGF- (Placental growth factor)	**плацентарен растежен фактор**
pCO_2	**парциално налягане на въглеродния двуокис**

pO_2	**парциално налягане на кислорода**
PPV-(Positive predictive value)	**положителна предиктивна стойност**
max	**максимална стойност**
MCA-(Medial cerebral artery)	**средна мозъчна артерия**
Me	**медиана**
MHz	**мегахерц**
min	**минимална стойност**
MRI	**ядрено-магнитен резонанс**
MVP-(Maximal vertical pocket)	**максимален вертикален джоб**
n	**брой пациенти**
NST- (Non-stress test)	**запис на тоновете на плода**
NPV-(Negative predictive value)	**отрицателна предиктивна стойност**
NO	**инхалаторен азотен окис**
sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)	**разтворима тирозин киназа-1**
sEng- (solube endoglin)	**разтворим ендоглин**
SD-(Standart deviation)	**стандартно отклонение**
TCD-(Transcerebellar diameter)	**напречен диаметър на малък мозък**
TGF-β-(Transforming growth factor beta)	**трансформиращ растежен фактор-бета**
SVC-(Vena cava superior)	**горна празна вена**
$S_{\bar{x}}$	**стандартна грешка на средната аритметична**
VEGF-(Vascular endothelial growth factor)	**съдов растежен ендотелен фактор**
VUMB-(Vena umbilicalis)	**пъпна вена**
$\bar{X}$	**средна аритметична**

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Асфиксията остава важна причина за неонаталната заболеваемост и смъртност.

По данни на Световната Здравна Организация в 19% от всички смъртни случаи в неонаталния период се дължат на асфиксия при раждането. Все още липсва златен стандарт за клинична или лабораторна диагноза на асфиксията при раждане, поради липса на обективни специфични маркери и поради факта, че използването и на отделни маркери също могат да поставят акуратно диагнозата асфиксия. Насоките са в подобряване на перинаталните грижи за бременните, използване на съвременна апаратура и обучение на персонала в грижите за новородените.

Плодовете с интраутеринна ретардация в резултат на преeклампсия или плацентарна недостатъчност са с повишен риск за асфиксия при раждане. Промените започват вътреутробно в резултат на нарушен приток на кръв от повишеното съпротивление в утеро-плацентарната единица и в умбиликалните артерии до намалено съдържание на кислород, хипоксия в тъканите и развитие на метаболитна ацидоза. Тези промени са по-бавни, развиват се за дни до седмици. Това определя и основната роля на тестовете за антенатално наблюдение при ретардираните плодове-кардиотокографското изследване, ехографията и Доплеровото изследване в определяне на оптималното време за раждане, минимилизиране на риска от влиянието на хипоксемията и ацидемията, достигане на максимална гестационна възраст за раждане. Проучванията през последните години при ретардираните плодове сравняват тестовете, в търсене на този от тях или комбинацията, която ще има най-висока чувствителност да идентифицира признаците на асфиксия антенатално. Насоките са свързани в по-доброто рандомизиране на изследваните групи в опит да се намали честотата на фалшиво положителните резултати.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Асфиксия- дефиниции

През последните години в литературата се появяват много и различни описания на термина асфиксия. Самата дума „asphyxia" произхожда от гръцкия език и означава „липса на пулс" [212,213]. Термин свързан с асфиксия е хипоксия, която се определя като намалена концентрация на кислород в тъканите [76]. Друг термин е исхемия, която се дефинира като нарушение в перфузия на тъканите, в резултат на намален приток на кръв [213].

Няколко са настоящите дефиниции за асфиксия[35,63,145,179,209,244]. Американския колеж по Акушерство и Гинекология посочва следните критерии за асфиксия-метаболитна или смесена ацидемия от пъпната артерия с pH <7.00; Апгар скор 0-3, персистиращ повече от 5 минути; неврологична симптоматика в неонаталния период (гърчове, кома, хипотония, хипоксично-исхемична енцефалопатия); мултиорганна дисфункция- (кардиоваскуларни, гастро-интестинални, белодробни, бъбречни, хематологични) [35].

Канадското дружество по Акушерство и Гинекология посочва следните критерии за асфиксия- Апгар скор 0-3 персистиращ повече от 5 минути; неврологични последствия в неонаталния период (хипотония, гърчове, кома, неонатална енцефалопатия); доказателства за мултиорганна дисфункция в неонаталния период; pH< 7.00, BE<-16 mmol/l от пъпната артерия [209].

Друга дефиниция определя асфиксията (хипоксична ацидемия) като състояние на нарушена газова обмяна, продължителното персистиране, на която води до прогресивна хипоксемия, хиперкапния и развитие на метаболитни ацидоза. Метаболитна ацидоза се дефинира като ниско pH и дефицит на основи (BE)< -12mmol/l [63,213].

Световната Здравна Организация (СЗО) също представя следната дефиниция за тежка асфиксия при раждане- пулс на новороденото под 100 удара/минута; липса или затруднено дишане; цианоза на кожата; липса на тонус и Апгар скор 0-3 на 1 минута [244].

В практическото ръководство за реанимация на новороденото асфиксия при раждане се определя като невъзможност да се инициира дишане и да се поддържа дишане след раждането [179].

Според Американската академия по Педиатрия перинаталната асфиксия представлява тежък хипоксично-исхемичен удар в плода и новороденото водещ до трайно неврологично увреждане, и смърт [145**]**.

В последния си протокол Световната Здравна Организация посочва, че в момента няма златен стандарт за клинична и лабораторна диагноза на перинаталната асфиксия поради липсата на обективни специфични маркери както и поради факта, че използването и на отделни маркери също могат да поставят акуратно диагнозата асфиксия [11,205]. В тези дефиниции критериите са свързани с неврологичните последици от острата асфиксия на родени на термин деца [35,63,145]. Много проучвания доказват, че използване и на други критерии свързани с мултиорганното увреждане също потвърждават диагнозата асфиксия [263]. Някои проучвания установяват, че рискови фактори като нисък Апгар скор на 5 минута, използване на реанимация още в родилна зала, времето на поява на гърчовата симптоматика, ниските стойности на pH, BE се явяват важни предиктори за смърт или тежки неврологични усложнения [157]. Това предполага доброто разпознаване на перинаталната асфиксия и идентифициране на новородените в риск своевременно, и подобряване на интервенциите насочени към предотвратяване на късните неврологични последици [263]. Трудностите при събиране на точни епидемиологични данни за асфиксия при раждане води до липсата на обща дефиниция в практиката [239].

1.1 Асфиксия- патофизиология

Асфиксията остава важна причина за неонаталната заболеваемост и смъртност [82]. По данни на Световната Здравна Организация (СЗО) 19-23% от всички смъртни случаи в неонаталния период се дължат на асфиксия при раждането [198].

Асфиксията е състояние на нарушена газова обмяна с развитие на хипоксемия (намалено съдържание на O_2 в кръвта), хиперкапния (увеличена концентрация на CO_2 в кръвта) и ацидоза [63]. Комбинацията от нарушение в кръвоснабдяване (исхемия) и намаляване на кислородната доставка на тъканите (хипоксия) предизвиква каскада от клетъчни биохимични реакции, които водят до временни промени в клетъчната

функция и/или клетъчна смърт в мозъка и други жизненоважни органи- сърце, бъбреци, черен дроб [157]. От клинична гледна точка асфиксията бива остра и хронична в зависимост от причините, които я предизвикват. Острата асфиксия представлява остра хипоксия на плода, в резултат на внезапно, рязко нарушение на маточно-плацентарното или фето-плацентарното кръвообращение. Хроничната хипоксия е състояние, което е свързано с намален приток на кръв, намалена доставка на кислород към плода, което води до забавяне на растежа и включване на множество компенсаторни механизми в плода вътреутробно [201].

При острата асфиксия при родените на термин деца настъпват промени в мозъчната хемодинамика в резултат на нарушаване на мозъчните механизми на съдова регулация. Те се явяват критични в първите дни след асфиксията и са важни прогностични фактори. Мозъчен оток се появява след 36 до 48 часа по-късно, което посочва, че хипоксично-исхемичното увреждане на мозъка е развиващ се процес, който продължава и в периода на реанимация. На клетъчно ниво тъканната хипоксия и исхемия води до деполяризация на невронните мембрани и нарушен клетъчен метаболизъм [131]. Следва активиране на анаеробен метаболизъм, който води до натрупване в неврона на никотинамид-аденин-динуклеотид (NADH), флавин-аденин-динуклеотид (FADH) и млечна киселина. Анаеробната гликолиза не задоволява енергийните нужди в неврона и започва изчерпване на високо енергийни фосфати, включително и аденозинтрифосфорната киселина (ATP). Нарушават се клетъчните помпени механизми и това води до натрупване вътреклетъчно на Ca^{2+}, Na^{+}, Cl^{-}, H_2O. Повишена концентрация на Ca^{2+} в невроните може да доведе до клетъчна смърт чрез увеличаване концентрацията на азотен оксид (NO) и активиране на протеази, липази и генериране на свободни радикали (O^{-}_{2}) [131]. С повишено освобождаване и понижено обратно захващане на невромедиатори- предимно възбуждащият медиатор глутамат от аксоните. В цитоплазмата на неврона натрупаните свободни мастни киселини се подлагат на пероксидация от свободни радикали, продукт на процеси в митохондрите и като странични продукти от синтезата на простагландини, ксантин и пикочна киселина. Комбинацията от енергийна недостатъчност, ацидоза, глутамат, NO(азотен оксис), Ca^{2+}, свободни радикали нарушава клетъчната стена и настъпва клетъчна смърт [84,171].

В плода в отговор на хипоксията и ацидозата се наблюдават брадикардия, повишаване на системното кръвно налягане, преразпределение на сърдечния дебит.

При остра или хронична хипоксия хеморецепторите в каротидната артерия се активират и стимулират вагуса, който подтиска сърдечната честота до брадикардия и стимулация на симпатикуса до периферна вазоконстрикция. Бъбречният кръвоток е намален в резултат на повишен съдов тонус на аферентните артериоли. Намалената гломерулна перфузия води до олигурия. В резултат на персистиране на повишеното системно съдово съпротивление, хипоксемията и тежката ацидоза се развива миокардна дисфункция със засягане на дясната и лява камера. Нарушената сърдечна функция предизвиква увеличаване на атрио-вентрикуларния градиент, нарушено камерно пълнене, увеличено налягане във венозната система- IVC, SVC, DV, VUMB [173,175].

Повишено белодробно съдово съпротивление предизвиква персистираща пулмонална хипертония, която след раждането на плода води до незатваряне на важните съдови шънта, съществуващи единствено вътреутробно- foramen ovale и ductus arteriosus. Ако при това състояние не се увеличи притокът на кръв кислородната концентрация намалява и може да се стигне до тежка хипоксемия. След раждане в резултат на тежката хипотония промени в кръвоносните съдове се задълбочават, с увеличаване на пропускливостта, до оток и исхемия на тъканите. Последиците в резултат на атония на капилярите, стазата и еднотелната дисфункция са асцит, плеврален излив, перикарден излив, петехиални кръвоизливи, кръвоизливи в белите дробове, черен дроб, бъбреци [149,263]. За разлика от зрелия плод прематурните плодове могат да толерират и частично да се адаптират към продължителни периоди на асфиксия. По време на тези периоди при прематурният плод се наблюдава продължителна хипотензия, централна и периферна хипоперфузия.

При интраутеринната ретардация на плода в резултат на плацентарна инсуфициенция или прееклампсия на бременните тези промени се развиват вътреутробно. Нарушеният приток на кръв от повишеното съпротивление в утеро-плацентарната единица и в умбиликалните артерии води до намалено съдържание на кислорода в кръвта- хипоксемия, която предизвиква хипоксия на тъканите и развитие на метаболитна ацидоза. Тези промени са по-бавни, развиват се за дни или седмици. Ретардираният плод се приспособява чрез намаляване на растежа и хемодинамични промени, които поддържат доставката на кислород към жизненоважни органи като мозък, сърце, надбъбречни жлези. В зависимост от продължителността на този период ретардираният плод преминава през фаза на компенсация, последвана от фаза на декомпенсация и настъпване на смърт вътреутробно [225].

Родените в асфиксия деца (остра или хронична) имат следните нарушения: затруднено дишане; понижен мускулен тонус; нарушения в рефлексите; поява на гърчова симптоматика; нарушение в съзнанието; нарушен сукателен рефлекс; персистираща пулмонална артериална хипертония; преренална бъбречна недостатъчност; миокардна исхемия; хематологични нарушения [190].

Асфиксия е животозастрашаваща ситуация в човешки плод и в оцелелите често се развиват сериозни последици, които засягат постнаталната жизнеспособност [39,282].

Развитието и се дължи на събития преди раждането, по време на раждането и след раждането[61,215]

Dilenge M. et al. [113] посочват разпределение на случаите на асфиксия в 50% преди раждане, 40% по време на раждане и 10% след раждане.

1.2. Асфиксия-неврологични последици

Проучвания посочват, че дългосрочните ефекти върху конгнитивността и поведението след умерена и тежка енцефалопатия в резултат на асфиксия са тревожни [149,206]. Тежката асфиксия може да доведе до значими дългосрочни неврологични последици като умствена изостаналост, церебрална парализа, епилепсия, нарушение на сензорните функции. Честотата на неврологичните увреждания, вследствие на асфиксия достига 60% при недоносените деца [244].

Мозъчното увреждане зависи от причините, които водят до развитие на хипоксична ацидемия, морфологична зрялост и кръвоснабдяване на мозъчната тъкан. При родените на термин асфиксията засяга субкортикалното бяло мозъчно вещество и мозъчна кора [99].

Хипоксично-исхемичната енцефолопатия (ХИЕ) се асоциира с метаболитна ацидоза при раждане и отсъствие на други възможни причини, като инфекция или вродени аномалии. Тежката хипоксично-исхемичната енцефалопатия е свързана в 60% с неонаталната смърт и дългосрочни неврологични последици. Новородените с умерена хипоксично-исхемична енцефалопатия имат риск от смърт в 10%, а тези, които оцеляват в 30% развиват късните неврологични последици [132,302].

Хипоксично-исхемичната енцефалопатия е дефинирана като нозологична единица от Sarnat H., Sarnat M. през 1976 година [277], които представят основните клинични и прогностични критерии и посочват три степени на тежест. Основните клинични

показатели са нарушения в съзнанието, мускулния тонус, рефлексите, поява на гърчова симптоматика, нарушение в дишането и сукателния рефлекс. При първа степен на ХИЕ- съзнанието не е нарушено, има свръхвъзбудимост, хиперактивност, лека хипотония и лошо сучене при новороденото. При втора степен на ХИЕ се наблюдава летаргия, гърчове (клонични), изразена мускулна хипотония или хипертонус, липсват сукане и гълтане. При третата, най-тежка степен- новороденото е в ступор, с рефрактерни гърчове (генерализирани тонични и миоклонични), апнея, липсват всички примитивни рефлекси, поява на негативен феномен на куклените очи и тежка хипотония. Тежестта на ХИЕ се определя след проследяване еволюцията на тежката симптоматика до 48-мия час след раждането. При първа степен прогнозата е благоприятна в 100%, при втора степен в 15-20% преживелите деца имат неврологичен дефицит, в 5-10 % изходът е летален, при трета степен на ХИЕ 75-90% умират, а преживелите в 100% са с неврологичен дефицит-когнитивни нарушения, епилепсия, церебрална парализа [119,121,236,315]. Диагноза се поставя въз основа на клиничните критерии и изследвания- електроенцефалограма, трансфонтанелна сонография, която е с ниска специфичност, Доплерово изследване - нисък индекс на резистентност след 24-тия час. Ядрено-магнитен резонанс (MRI) и MR спектроскопия са с най-висока чувствителност за изследване и откриване на мозъчните лезии, както при доносените така и при недоносените новородени [48,272]. MRI находките включват липса на нормална интензивност на сигнала в задната част на capsula interna в периода 8-14 дневна възраст с 100% предиктивна стойност за патолочни неврологични резултати на 12 месечна възраст; двустранни аномалии в базалните ганглии и таламуса; хиперехогенност на мозъчната кора.

Методи за ограничаване на невронната некроза е церебралната хипотермия [43,281]. Терапевтичната хипотермия- охлаждане на телесната температура до 34° забавя втората фаза на невронно увреждане и повлиява вторичната енергийна недостатъчност [273]. Прилага се със специална охлаждеща шапка, която поддържа телесна температура 33.5°- 34° за 72 часа. Започва се през първите 2 часа след исхемичното увреждане [281].

В проучване на Lina F. et al. [208] включващо 1305 новородени в 33-35 г.с. родени с перинатална ацидоза установява по-висока честота на хипоксично-исхемичната

енцефалопатия в 5/1000 при недоносените новородени спрямо установената по литературни данни честота от 1.9/1000 при новородени на термин.

При недоносените новородени основната хипоксично- исхемична мозъчна лезия представлява перивентрикуларната левкомалация, изразяваща се в симетрична исхемична фокална или дифузна некроза на бялото мозъчно вещество, с или без формиране на перивентрикуларни кисти. В неонаталния период обикновено не се наблюдават клинични прояви. След 40 коригирана гестационна възраст поради засягане на моторни кортико-спинални пътища се наблюдават церебрална парализа (спастична диплегия, засягане на долните крайници или спастична квадрипареза), а при тежките форми и значими конгенитални нарушения, зрителни нарушения от централен произход, ментална ретардация и епилепсия [172]. Данни на наши автори посочват, че първа степен на перивентрикуларната левкомалация без еволюция до кистични лезии и лека дилатация на латералните вентрикули са свързани с по-висока честота на леко до умерено изоставане в невро-психичното развитие на 1 година [4]. Диагнозата се осъществява чрез трансфонтанелна сонография. Описани са ултразвукови критерии за определяне тежестта на перивентрикуларната левкомелация. През първата седмица се установяват патологични хиперехогенности в перивентрикуларните зони, след 14-21 дни се оформят перивентрикуларни кисти и съпроводени с умерена постисхемична дилатация на латералните вентрикули. Четири са ехографските степени на тежест- първа степен- патологични перивентрикуларни хиперехогенности, персистиращи повече от 7 дни; втора степен- перивентрикуларни кисти, перитригонално; трета степен- перивентрикуларни кисти около предните рога, телата и задните рога на латералните вентрикули; четвърта степен- перивентрикуларни и обширни субкортикални кисти [91]. С най-неблагоприятно прогностично значение са перивентрикуларната левкомалация трета и четвърта степен [110].

Церебралната парализа е хронично двигателно нарушение с мозъчен произход, което е свързано с нарушени движения или поза, за които не е причина прогресиращо мозъчно заболяване [158]. Честотата на церебрална парализа в резултат на асфиксия при новородените на термин по литературни данни е 10% [244]. Новородени с тегло <1500 грама представляват 25% от случаите на церебралната парализа. Въз основа на интернационален консенсус трябва да са изпълнени следните четири критерии, за да се установи връзка между церебралната парализа и интрапарталната асфиксия - наличие на метаболитна ацидоза с pH<7.00 и BE<- 12 mmol/l в артериална кръв от пъпната връв;

умерена или тежка енцефалопатия след 36 г.с.; церебрална парализа със спастична квадриплегия или от дискинетичен тип; изключване на други причини като травма, коагулопатия, инфекции или генетични заболявания. Единствено спастичната квадриплегия, която представлява церебралната парализа от дискенетичен тип се асоциира с остра хипоксия при раждане [217,260].

2. ФЕТАЛНА ЦИРКУЛАЦИЯ

В основата на тестовете за проследяване състоянието на плода антенатално-кардиотокография, Doppler на съдовете на бременната и плода е изследване на сърдечна дейност на плода. Предмет на многобройни проучвания, включващи и тези извършени при животни дават представа за феталната циркулация. Различна е феталната циркулация от тази на възрастните по няколко основни признака:1) нефункциониращ белодробен кръг на кръвообращение; 2) съдовата система на плода, която се намира в пряка връзка със съдовете на плацентата, където се извършва обмяната; 3) наличието на три важни шънта- съществуващи само вътреутробно- ductus venosus, fomamen ovale и ductus arteriosus, определящи я като ”шънтово-зависима циркулация [183]. Оксигинирана в 80% кръв от плацентата постъпва чрез пъпната вена (VUMB) в състава на пъпната връв на плода. Насочва се към черния дроб и в областта на porta hepatis VUMB се разделя на два клона. Единият клон се влива във vena porta hepatis, който носи добре оксигенирана и богата на хранителни вещества кръв, постъпваща в черния дроб и другият клон, наречен ductus venosus (DV), който се присъединява към vena cava inferior (IVC). Кръвта от IVC, която носи кръв от долната половина на тялото и заедно с кръвта от DV, оксигенирана в 70% постъпва в дясното предсърдие. Около 40% от потока се насочва към лявото предсърдие чрез foramen ovale на междупредсърдната преграда. В лявото предсърдие тази кръв се смесва с малко количество от белодробната венозна система и постъпва в лявата камера. Оксигенирана в 65% кръв от лявата камера чрез възходящата аорта кръвоснабдява жизненоважни органи като мозък, сърце и горна половина на тялото. Кръвта от vena cava superior (SVC) оксигенирана в 40% постъпва в дясното предсърдие, където заедно с 60% от потока на IVC навлиза в дясната камера. От този обем кръв малка част се насочва към белите дробове, които не функционират вътреутробно, а останалият поток през ductus arteriosus на пулмоналната артерия в аортата. Тази кръв е оксигенирана в 55% и кръвоснабдява долната половина на тялото, бъбреците, червата и се връща в плацентата чрез двете пъпни артерии [185].

Разпределението на притока на кръв към органите е процент от сърдечния дебит. В сравнение с възрастните, където има два почти еднакви тиражи- белодробни и системни, при плода има два различни тиражи, описани като общ камерен обем, който се сформира от обема кръв на лявата и дясна камера [6]. На термин сърдечният дебит достига 500 мл/минута/кг тегло, като 45% е от пъпната връв средно 200 мл/минута/кг тегло [184].

Като процент от кръвния поток на сърцето дясното предсърдие получава 66%, за които допринасят двете вени - IVC 69% и SVC 21%. За лявото предсърдие този процент е 27% и 7% от белодробните вени. За лявата камера е 34%, дясната камера 66%. Обема кръв в низходящата аорта е 69%. Белодробният дебит е 3%, сърце-3%, мозък-6%, бъбреци-3%. Сърдечната честота и сърдечен дебит са зависими от следнатоварването и контракталитета на сърдечния мускул. Изследванията показват, че увеличаването на следнатоварването намалява драстично сърдечният дебит. Вероятно е свързано с факта, че сърцето на плода е недоразвито в сравнение с възрастните. В регулацията на сърдечната дейност има отношение както неговата автономна регулация, представена от сино-атриалния (SA) и атрио-вентрикуларен (AV) възел, така и от вегетативната и централната нервна система. Този контрол е изключително сложен и все още недостатъчно ясен, определящ се от много процеси, развиващи се с напредването на гестационната възраст. В тази регулация участват баро- и химиорецепторите, разположени в аортната дъга и каротидните артерии, които реагират на повишаване на кръвното налягане и увеличена концентрация на въглеродния двуокис. Краен резултат при хипоксия на плода е брадикардия и понижаване на кръвното налягане. Сърцето и предсърдията са богато инервирани от вегетативната нервна система. Nervus vagus инервира предсърдната мускулатура, чрез ганглийни елементи в близост до SA, AV и горната част на снопчето на Хис. Камерната мускулатура няма вагусова стимулация. Влиянието на n. vagus нараства с напредване на гестационната възраст. Стимулирането му води до забавяне на сърдечната дейност. Вариабилността на сърдечната дейност също е свързана с него. Пример за това, е че при блокирането му тази вариабилност изчезва. Симпатиковите влакна от долния шиен и горния гръден сегмент инервират предсърдната и камерната мускулатура [291].

3. АЛКАЛНО-КИСЕЛИННО РАВНОВЕСИЕ

Под това понятие се разбира поддържане на постоянно pH на телесните течности. Известно е, че промените в pH оказват силно влияние върху функциите на всички ензими и ако тези промени преминат определени граници, може да настъпи несъвместима със живота денатурация [1].

Киселинността на разтворите се измерва с концентрацията на протоните, водородните катиони (H^+). Тъй като концентрацията на протоните се описва с много малки числа се вземат техните отрицателни логоритми. Така pH представлява отрицателен логоритъм на концентрацията на водородните йони в един литър разтвор. Обмяната на въглехидратите, липидите, белтъците при физиологични условия е основният източник на киселини- летливи и нелетливи в организма-въглена, млечна, сярна. В поддържане на протонния баланс в организма участват фактори, наречени буферни системи. Това са редица съединения с основен(алкален) характер, в клетките и в кръвта, които поддържат нормалната стойност на pH, като свързват излишека на протони. Организмът разполага с две извънклетъчни и две вътреклетъчни буферни субстанции. Извънклетъчни са бикарбонатите (HCO^-_3), плазмените протеини, а вътреклетъчните са фосфатите (HPO^-_4) и хемоглобина. Бикарбонатият буфер има най-висока концентрация около 24 mmo/l. Системата бикарбонати-въглена киселина (HCO^-_3/ $H_2CO^-_3$) отстранява въглеродния двуокис през белите дробове и отделя бикарбонатите през бъбреците. Нейната функция може да се представи чрез буферното уравнение на Henderson-Hasselbach:

$pH= 6,1+ \log HCO^-_3/ H_2CO_3$,

което показва, че pH зависи от съотношението между концентрациите на аниона на слабата киселина към нейната недисоциирана основа. Актуалното pH на кръвта зависи от съотношението:

pH=pK+log основа/ киселина.

За клиничните цели HCO^-_3 представляват метаболитната компонента в мЕкв/л, а H_2CO_3 представлява респираторната компонента и се обозначава с pCO_2 в mmHg.

pH=pK+log метаболитен HCO^-_3 мЕкв/л / респираторно pCO_2 в mmHg

Буферното уравнение на Henderson-Hasselbach показва и регулаторните органи, които участват в поддържането на протонния баланс това са (бъбреците)/(белите дробове) при възрастните. Бъбреците повлияват числителят в логаритмичния израз (HCO^-_3)- метаболитната компонента чрез няколко основни процеса- ацидогенеза, обратна реабсорбция на бикарбонат, секреция на бикарбонат, амониогенеза [1].

Белите дробове доставят кислород (O_2), който се поема от кръвта в алвеоларните капиляри като разтворен в течна фаза на плазмата и свързване на O_2 със хема на хемоглобина и образуване на оксихемоглобин. Зависимостта на процентното съдържание на оксихемоглобина в кръвта от парциалното налягане на кислорода в кръвта (pO_2) се описва графично чрез дисоционна крива на оксихемоглобина. Тя има форма на синусоида. Парциално налягане на кислорода (pO_2), при което 50% от хемоглобина е наситен с кислород (O_2) се означава като pO_2= 50 mmHg и неговата стойност спрямо тази графика при физиологични условия е 26-27 mmHg. Кислородна сатурация от 95% съответства на pO_2= 75 mmHg. Афинитенът на хемоглобина към кислорода се повлиява от pH на кръвта, концентрацията на 2,3-дифосфоглицерат в еритроцитите, парциалното налягане на CO_2 в кръвта, телесната температура [1].

В плацентата се извършва газообмен, който е подобен на този в белите дробове у възрастния човек. Разделителната повърхност между двете течни среди- майчината и феталната кръв е синцитио-капилярната мембрана, наричана още плацентарна бариера. Еритроцитите на плода имат по-голям афинитет към кислорода, отколкото еритроцитите на възрастния човек, поради различните свойства на феталния хемоглобин. Дифузията през плацентата се улеснява от големите разлики в парциалното налягане на кислорода в майчината и фетална кръв: pO_2 в маточните артерии е около 95 mmHg, в интервилозното пространство на плацентата pO_2= 42-45 mmHg, в пъпната вена на плода pO_2= 25-28 mmHg и в пъпната артерия pO_2= 15 mmHg. Плацентата в сравнение с белите дробове е по-несъвършен орган на газовата обмяна. Кислородното насищане на кръвта на плода е значително по-ниско от това на възрастните [20].

Другите интрацелуларни буферни системи са фосфатната под формата на неорганични и органични съединения, която е и основния вътреклетъчен буфер както

и хемоглобинът в еритроцитите, който притежава голям буферен капацитет [1].

Поддържане на концентрацията на водородните йони (H^+) в тесен диапазон определя правилното функциониране на протеините интра- и екстрацелуларно. За референтни граници лабораториите приемат 7.35-7.45 pH единици. Например pH=7.40 е еквивалент на (H^+= 40 nmol/l). Максималната стойност до която може да спадне pH е 6.9, след това животът е застрашен [67]

По определение веществото, което отдава водороден йон (H^+) в разтвор, се нарича киселина, а веществото, което може да приема протон- основа. Водорода във разтвор не съществува като протон, а е свързан нековалентно с молекула вода (H_2O) под формата на хидрониев йон (H_3O^+) [1].

Поддържане на постоянството на pH (на алкално-киселинния баланс) изисква да се осъществят два взаимно свързани процеса:

1.поддържане на буферните системи

2.постигане на равенство между постъпване на киселини/основи и отстраняване на киселини/основи.

Увеличаване на (H^+) над 45 nmol/l или намаляването под 7.35 се нарича ацидемия. А намаляването на (H^+) под 35 nmol/l или повишаването над 7.45 се означава като алкалемия [1].

Съществуват три групи нарушения на алкално-киселинното равновесие- дихателни, метаболитни и смесени [1,67].

Дихателни нарушения- от увеличеното или пониженото издишване на въглеродния двуокис, променя се знаменателят на буферното равенство [1].

Метаболитни нарушения- променя се бикарбонатното съотношение, с което се променя числителят на уравнението [1].

Смесени нарушения- от съчетаване на метаболитни и дихателни нарушения [1].

Основните показатели на алкално-киселинното равновесие са:

1. концентрация на водородните катиони /pH/- използват се понятията актуално и метаболитно(еквилебрирано) pH. Последното се определя при $pCO_{2=}$40 mmHg.

2. буферни бази /BB/- показват наличните буферни субстанции, които се намират на разположение в кръвта за свързване на нелетливите киселини. За нормални буферни бази/NBB/ се говори, когато органични киселини не са заангажирали никакви буферни бази.

3. недостиг/излишък/ на бази- базис ексцес /BE/ - разликата между нормалните буферни бази /NBB/ и буферните бази /BB/, в случаите, когато органичните киселини са заангажирали големи количества от буферните резерви на кръвта и тези резерви са недостатъчни, за да поддържат нормалната й киселинност-тоест има недостиг на бази – отрицателен базис ексцес /- BE/. В случаите на малко органични киселини в кръвта, ще се получи излишък от бази- положителен базис ексцес /+BE/.

4. стандартен бикарбонат-/SB/-показва концентрацията на бикарбонатите в плазмата на кръв, уравновесена при $pCO_{2=}$40 mmHg и пълно кислородно насищане.

5. актуален бикарбонат-/AB/- това е концентрацията на наличните бикарбонати в плазмата при актуално pCO_2 и затова неговата стойност се влияе от pCO_2 в кръвта [20].

Стойности на pH и/или BE се използват в най-разпространените скоринг системи за оценка състоянието на новороденото в неонатологията [3,267]

4. МЕТАБОЛИТНА АЦИДОЗА

Метаболитната ацидоза е едно от четирите основни разстройства на киселинно-алкалната обмяна. Развива се при излишък или загуба на нелетливи киселини в организма [1].

Представлява процес, който е свързан с ацидемия- намалено pH на кръвта и първично намаление на плазмената (HCO^-_3). При наличие на компенсаторен респираторен отговор и с намалено парциално налягане на въглеродния двуокис (pCO_2) [68].

Ацидемията при метаболитна ацидоза предизвиква редица вторични процеси, които се развиват с различна скорост. Това са процеси на екстра- и интрацелуларно буфериране на протони и респираторна компенсация. Почти мигновенно започва екстрацелуларно буфериране на водородните йони (H^+), водещо до намаление на (HCO^-_3). Последвано от интрацелуларното буфериране, което има по-голям капацитет, но се развива по-бавно, в рамките на 2 до 4 часа. При нормални условия, не и по време на бременността ниското pH на естрацелуларната течност се регистрира от хеморецепторите, стимулира дихателният център и води до увеличение на минутната алвеоларна вентилация. Това създава временно неравновесие между отделянето на CO_2 през белите дробове и неговото производство в тъканите. След 12-24 часа се постига ново равновесно състояние, но при по-ниски стойности на парциалното налягане на въглеродния двуокис. Величината на намаление на pCO_2 показва компенсаторния отговор. Ако в отговор на компенсация pCO_2 остане високо се касае за смесено респираторно- метаболитно разстройство-метаболитна ацидоза с респираторна ацидоза [42].

Метаболитната ацидемия при плода се развива, когато лишаването от кислород е с достатъчна продължителност и до степен, която налага анаеробен метаболизъм за нуждите на феталните клетки. При анаеробния метаболизъм се образуват основно органични киселини- млечна киселина и бета-хидрокси маслена киселина Ацидемията оказва въздействие върху всички тъкани и органи, нарушавайки в една или друга степен техните функции. Клиничните прояви са често неспицифични и са свързани с тежестта й, както и промените във водно-електролитното състояние, които съпътстват промените в алкално-киселинното равновесие на организма. Изразеното понижение на pH се съпътства с хипервентилация, с едновременно увеличение на дихателната честота и дихателния обем. Сърдечния контракталитет може да бъде намален, но тоталната инотропна миокардна функция при леки и умерено тежки ацидотични състояния остава сравнително компенсирана, поради високото ниво на катехоламини. Наблюдава се периферна артериална вазодилатация с развитие на тенденция към артериална хипотония, която може да бъде изразена при тежки метаболитни ацидози. В тези случаи може да се развие синдром на сърдечна недостатъчност, тъканна хипоперфузия, намалена доставка на кислород до тъканите и развитие на възпалителни процеси. Ацидемията води до намален централен и пулмонален съдов къмплайнс, които могат да доведат до развитие на белодробен оток при състояние на хиперхидратация, в това

число и ятрогенна на фона на изразена ацидоза. Установена е корелация на тези прояви и тежестта на ацидемията, най-силно изразени, когато pH спадне под 7.20. При плода след раждане се появяват трудности в адаптацията към вътреутробния живот. Забавя се разтваряне на белодробната циркулация, спадане на системното налягане в малкия кръг на кръвообращение. Улеснява се образуване на хиалинни-мембрани в белите дробове. Увреждa се бъбречната функция. Калият в резултат на хипоксията и ацидозата излиза извън клетките, което може да доведе до сърдечни аритмии. Екстрацелуларната течност преминава интрацелуларно. Прояви от страна на централната нервна система се изразяват в гърчове, кома. При ацидемия се установява повишена инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс. Има тенденция да се развие хипоалбуминемия. Хроничната метаболитна ацидемия води до промени в костният метаболизъм, влияние върху мускулната система с развитие на атрофични промени и намаляване на мускулната маса [28,29,68].

Въвеждане на изследване на АКС в практиката в началото на 60 години позволи изясняване на механизмите за развитие на метаболитна и смесена ацидоза и значението им за адаптацията на новородените в постналния период [173].

У нас изследване на алкално-киселинното състояние от капилярна кръв през първия час от живота на новородените в практиката е въведено от проф. Смилов [20].

Malin G. et al. [218] правят систематичен преглед и мета-анализ, включващ 51 проучвания с общо 481 573 и установяват строга асоциация между ниското pH на пъпната артерия с неонатална смъртност OR 16.9 (95% CI 9.7-29.5), хипоксично-исхемична енцефалопатия OR 13.8 (95%CI 6.628.9), интравентрикуларни кръвоизливи и перивентрикуларна левкомалация OR 2.9 (95%CI 2.1-4.1), и церебрална парализа OR 2.3 (95%CI 1.3-4.2).

В проспективно кохортно проучване на Yeh et al. [322] включващо 51 519 новородени след 37 г.с. се изследва връзката между pH и нежелани неврологични резултати и установяват, увеличаване на абсолютния риск за неблагоприятни неврологични резултати при pH<7.10 в 10-15%, а при pH<7.00 в 20-24 %. Като установяват, че повече от 75% от новородените с неблагоприятни неврологични резултати, включително и наличие на гърчова симптоматика имат pH>7.10. Изследване на pH и BE от пъпната артерия (АКС) и Апгар скор са най-широко използваните

критерии в неонатологията за наличие и оценка на тежеста на перинаталната асфиксия [3,167].

5. АПГАР СКОР

През 1953 година V.Apgar публикува скор от 5 критерия за оценка състоянието на новороденото след раждане. Оценката по Апгар се състои от 5 компонента- сърдечна честота, дишане, мускулен тонус, цвят на кожата, рефлекторна възбудимост. Оценката на Апгар е най-широко използвания скор за оценка състоянието на плода при раждане в неонатологията от средата на 50-те години до днес [37].

Beeby P. et al. [65] в проспективно проучване включващо 683 новородени родени преди 32 г.с. изследвани чрез pH и Апгар скор при раждането установяват, че Апгар скор<4 на 1-вата минута е значим рисков фактор за неонатална смърт с OR 2.7 (95% CI 1.5- 5.2) и церебрална парализа с OR 3.8 (95% CI 1.4 - 10.4).

Thorngren-Jerneck K. et al. [300] посочват честота на неонатална смърт в 10.7 % при Апгар скор<4 на 5 минута при новородени на термин.

Moster D. et al. [238] в своето проучване установяват корелация между ниския Апгар скор на 5 минута (=3 и <3) и честотата на церебрална парализа.

Hogan L. et al. [168] в проучване от 183 новородени на термин установяват, че Апгар скор <4 на 5 минута е добър предиктор за асфиксия при раждането.

Създаден за оценка на наличие и тежест на асфиксия при раждане, в последствие този скор намира широко приложение за бърза оценка на необходимостта, обема и ефективността на реанимационните мерки в родилна зала [140,204]. Неговите предимства са бързата и динамична оценка. Недостатъците са субективността, влияние на фактори като гестационна възраст, морфологична зрялост, майчино-фетална инфекция, лекарства, реанимация. Оценките по Апгар при новородени преди 32 г.с. не винаги корелират с тежестта на асфиксията поради повлияване от незрялостта на нервната и дихателната система. И тази незрялост се отразява на оценките за тонус, реактивност, дишане [36,94,166,254].

Lee H. et al. [199] в проучване при новородени преди 32 г.с. установяват, че Апгар скор<3 на 1-вата минута е свързан с висок риск за неонатална смърт и посочват Апгар скора като надежден показател за оценка на риска и прогноза.

Апгар скор се използва при много проучвания като критерий за оценка на състоянието на плода, а в комбинация с други фактори и за прогнозиране на риска [3,88,262].

Американската академия по Педиатрия и Американското дружество по Акушерство и Гинекология посочват, че Апгар скор е стандартизирана оценка за състоянието на новороденото, когато се прилага правилно. Апгар скор от 0-3 на 5-та минута може да се съпостави с неонаталната смъртност, но не и самостоятелно да се асоциира с дългосрочни неврологични резултати. Ниските Апгар скор на 1-ва и 5- та минута самостоятелно не са окончателни маркери на остра асфиксия при раждането [36].

6. КРЪВЕН ЛАКТАТ

Нарушения в плацентарната фунция е свързана с развитие на хипоксемия, с последваща хипоксия в тъканите на плода. Това води до: 1. Индуциране на анаеробен метаболизъм, който е свързан с натрупване на кисели продукти на обмяната- лактат (млечна киселина) и бета-хидрокси маслена киселина. 2. Активиране на гликогенолизата и изчерпване на запасите на глюкоза в черен дроб и мускулите. В условия на стрес, в който е поставен плодът активирането на гликогенолизата се осъществява от два хормона- адреналин и глюкагон. Адреналинът и глюкагонът действат чрез цАМФ като вътреклетъчен посредник. Тези химични сигнали са свързани с необходимост от доставка на енергия и нуждата от глюкоза за мозъка и мускулите. Гликолизата е централна катаболитна верига от 10 последователни реакции за разграждане на глюкозата, в резултат, на която се получават две молекули пируват и добив на енертия от 2 молекули АТФ. В условия на хипоксия пируват дехидрогеназата е блокирана и по този начин се инхибира превръщането на пируват в ацетилкоензим А(ацетил-КоА), с което се блокира цикълът на Кребс и митохондриалното окислително фосфорилиране в клетката. Натрупва се пируватът, който при анаеробни условия се метаболизира под действието на ензима лактат дехидрогеназа до лактат и H^+ с образуване на 2 молекули АТФ. Този процес протича в цитоплазмата, при което pH на клетките се понижава. Впоследствие лактатът постъпва в кръвообращението и се стига до лактатацидоза. При премахване на хипоксемията натрупаният лактат може да се отстрани по два начина: превръщането му в пируват чрез ензима лактат дехидрогеназа при добре снабдени с кислород мускулни клетки или преобразуването му в глюкоза в

цикъла на Кюри в черния дроб в процеса на глюконеогенеза. Метаболизма му в черния дроб зависи от концентрацията в кръвта и други фактори като хипоперфузия, хипоксия и ацидоза. В метаболизма на лактата участват черния дроб, бъбреците в 10-20%, сърцето и мускулите.

Лактатацидозата като показател за тежестта на асфиксия при новородените и прогностичен фактор е обект на много проучвания през последните години [170, 255, 280]. Повечето проучвания установяват добра корелация между стойностите на лактата, pH и BE от пъпната артерия и тежестта на асфиксия при раждане, и добрата прогностична стойност на лактата за риск от увреждания на ЦНС. Borruto F. et al. [78] установяват че, повишените му стойности по време на раждането корелират с повишен риск от детска церебрална парализа. В последните години все повече се развива практика в неонаталните интензивни отделения да се изследва кръвния лактат и неговите стойности да се използват както за критерий за тежест на състоянието на плода, така и за диагноза на асфиксия при раждане Borruto F. et al. [78], Wiberg N. et al. [318], Gjernis A. et al. [1460], Nordstrom L. [246].

Прееклампсията и плацентарната инсуфициенция са най-честите причини водещи до нарушения в растеж на плода и прогресивна промяна в алкално-киселинния статус предизвикващ органна дисфункция и мъртвораждане. Наличието на тези рискови фактори изисква внимателно проследяване състоянието на плода през бременността чрез използване на тестовете за наблюдение. Те служат за оценка на неговото състояние и определяне на най-подходящото време за раждане, спрямо риска за плода и след раждане [5,60,127,162].

7. ИНТРАУТЕРИННА РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА

Феталната ретардация (ИУРП) е патологично състояние, при което плодът не може да достигне своя генетично предопределен потенциал [163,230]. Това функционално определение се стреми да отдиференцира фетуси, които са изложени на риск за усложнения като интраутеринна смърт, висок риск от перинатална заболеваемост и смъртност, увеличен риск от ятрогенно преждевременно раждане преди 34 гестационна седмица и късни усложнения при новороденото- респираторни проблеми, хипотермия, хипогликемия, полицитемия [27,309]. По литературни данни честотата на ретардация на плода е приблизително 5-7 % от всички бременности. Въпреки, че голям брой от етиологичните фактори не са идентифицирани, познатите причини включват плода, плацентата и майчини фактори [219].

Трофобласта е метаболитно активна тъкан, която участва в трансфера, модифициране и поемане на хранителни вещества, произвежда хормони, участва в обмяната на газовете и елиминира вещества. Завършената трансформация на майчините спирални артерии от трофобластната инвазия е критично за физиологичното развитие и функциониране на плацентата. При бременности усложнени с интраутеринна ретардация този механизъм е нарушен и води до плацентарна инсуфициенция с последствие на различна по степен изразена функционална недостатъчност. Хистопатологичните промени- промени в цитотрофобластната пролиферация, трофобластна апоптоза, вилозни некрози с фибринови отлагания, намалена дебелина на трофобластната мембрана и множество инфаркти. Намалява доставката на кислород и хранителни вещества за плода и води до увеличено съпротивление на плацентарния кръвоток на майчини и фетални съдове [10].

Американския Колеж по Акушерство и Гинекология (ACOG) дефинира интраутеринна ретардация като плодове с тегло под 10-ти персентил за съответната гестационна възраст. ИУРП представлява втората по честота причина след недоносеността за увеличен риск от перинатални усложнения като хипоксемия, ацидемия, нисък Апгар скор и с негативен ефект върху неонаталните резултати [143]. От всички фетуси с тегло при раждане под 10 персентил, само 40% са с висок риск от перинатална смърт, други 40% са т.нар. малки за гестационната възраст (SGA), но не патологично малки [313]. Останалите 20 % са малки, в резултат на хромозомни аномалии или вродени инфекции- цитомегаловирус, парвовирусна инфекция [152].

Figueres F. et al. [137] изследват кохорта от 509 бременности с тегло на плода при раждане под 10-ти персентил. Изледвани са майчини характеристики и Доплер на утеринните артерии, умбиликалната артерия, средната мозъчна артерия и CPR и предлагат модел от CPR<10-ти персентил, AUt PI>95-ти персентил или EFW <3-ти персентил за съответната гестационна възраст като най-добрата комбинация, за да се дефинира ретардация на плода и показва чувствителност- 82.8%, специфичност- 47.7%, отрицателна предиктивна стойност- 88.6%, положителна предиктивна стойност- 36.2% за лоши перинатални резултати. Този модел може да се използва като диагностичен за установяване на късната ретардация на плода.

През 1977 година Campbell S. [85] въвежда идеята за симетричен спрямо асиметричен растеж на ретардация.

Симетричната ретардация на плода, която включва изоставане в измерванията на скелета, главата и коремната обиколка се определя като ретардация с ранно начало, дължаща се на промени на клетъчно ниво. Докато асиметричната се установява в по-късните срокове на бременността, когато феталният растеж е на ниво клетъчна хипотрофия. При асиметричната ретардация се установява нормална за съответната гестационна възраст обиколка на главата и скелета, но намаляване на обиколка на корема, поради намалени размери на черния дроб и подкожната мастна тъкан [207].

Dashe J. et al. [105] в своето проучване от 1364 фетуса с тегло под 10-ти персентил (20% със симетрична и 80% от тези фетуса са с асиметрична ретардация) и контрола от 3873 фетуси, с тегло подходящо за гестационната възраст установява сходни перинатални резултати за групата на симетричната ретардация и контролната група и увеличен процент на перинатални усложнения в групата с асиметрична ретардация на плода. Потвърждавайки концепцията за използване на растежни параметри за диагностика и прогноза на изхода за тези плодове.

Много проучвания доказват връзката на феталното тегло при раждане с перинаталната заболеваемост и смъртност. При тегло на плода на 3-ти персентил се наблюдава нисък Апгар, ацидемия, интубация в родилна зала, увеличена честота на респираторен дистрес, интравентрикуларни кръвоизливи, некротизиращ ентероколит, неонатална смърт [2,79].

Bernstein I. et al. [69] разглежда този въпрос при 20 000 новородени с тегло под 10 -ти персентил от 196 болници в 25-30 гестационна седмица и установява следните относителни рискове за перинатална заболеваемост и смъртност както следва: риск от смърт- 2.77 (95% CI, 2.31-3.33), риск от респираторен дистрес -1.19 (95% CI, 1.3-1.29), риск от интравентрикуларен кръвоизлив -1.13 (95% CI, 0.99-1.29), риск от тежък интравентрикуларен кръвоизлив-1.27 (95 %CI ,0,98-1,59) и риск от некротизиращ ентероколит- 1.27 (95% CI, 1.05-1.53).

Cruz-Lemini M. et al. [100] в кохорта от 80 бременности с късна ретардация с тегло при раждане под 10-ти персентил, раждане след 34 г.с. и 80 контроли от здрави плодове проследени чрез ехокардиография извършена по време на бременността и на 6 месечна коригирана възраст установяват строга корелация между ретардация и сърдечна дисфункция- имат увеличено кръвно налягане, увеличена аортна дебелина, симптоми на систолна и диастолна дисфункция.

Все повече данни подкрепят идеята, че дългосрочните последици от ИУРП продължават и в зряла възраст. Някои автори отбелязват, че тези индивиди имат по-голяма склонност да развият метаболитен синдром късно, проявяващ се като затлъстяване, хипертония, хиперхолестеролемия, сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2 [98,155,237]. Предложени са няколко хипотези за обяснение на тази връзка.

Barker D. [46] посочва хипотеза, която свързва вътрематочното недохранване и развитие на инсулинова резистентност, загуба на панкреасната бета-клетъчна маса и предиспозиция за развитие на възрастовия диабет тип 2.

Kaijser M. et al. [176] в своето проучване доказват връзката между ниското тегло при раждане и риска за развитие на исхемична болест на сърцето в адултния живот. A Hallan S. et al. [155] провеждат проучване върху 7457 мъже и жени с възраст между 20-30 години, родени с ниско тегло при раждане и установяват неблагоприятно влияние на интраутеринната ретардация върху бъбречната функция.

Други проучвания показват корелация между ИУРП и нарушения в когнитивната функция в детска и зряла възраст [56,118,195,229,234,249,278]. Затруднения в ученето, дефекти в говоренето, езикови проблеми, нарушения в емоционалното поведение и игрово поведение са по-често срещани при ретардираните плодове [59,144,154,214,301].

Baschat A. et al. [56] в проучване върху 54 ретардирани плодове установява, че феталните кардиоваскуларни нарушения са независими предиктори на лошите

неврологични резултати. Екстремното нарастване на съдовата резистентност и патологичният Доплер оказва влияние върху неврологичното развитие повлияващо когнитивната функция, движенията и тонуса.

Проучването Fily A. et al. [138] и Baschat A. et al. [59] показва, че при ретардираните плодове със липсващ и обратен краен диастолен кръвоток (AREDV) в пъпната артерия имат повишен риск от нарушено развитие на нервната система. Но не показва асоциация независима от гестационната възраст и теглото при раждане.

При ретардираните плодове в резултат на плацентарната инсуфициенция хемодинамичното преразпределение на кръвния поток е насочено преференциално към мозъка. Дискусията е дали това явление показва по-висок риск от увреждане на мозъка или е защитен механизъм [191]. Въпреки това, хипоксията в резултат на плацентарна инсуфициенция води до промяна в кръвотока в средната мозъчна артерия [38,135]. Установено е намаляване на притока на кръв във фронталните области в полза на базалните ганглии. През втората половина на бременността между 26-32 гестационни седмици възникват дълбоки промени в мозъчната организация с изграждане на критични невронни връзки и миелинизация на важни нервни пътища [106].

В проучване на Tolsa C. et al. [303], в което се изследват ретардирани плодове с нормален и патологичен Доплер на средната мозъчна артерия (MCA) с гестационна възраст под 34 гестационна седмица се установяват нарушения в поведенчески и когнитивни функции.

При използване на магнитен резонанс при деца с тежка ретардация се установява значима разлика в обема на сивото вещество в сравнение с нормално родени плодове. Както и нарушения във фронталния лоб и таламуса. Sanz- Cortes M. et al. [275] също установява незначителна тенденция при ретардираните плодове за намаляване на сивото мозъчно вещество от преждевременно родените. Проучването показва значително намалени обеми на темпоралните и инсуларните лобове при ретардирани и недоносени деца в сравнение с тези родени на термин. Тези данни посочват, че ретардацията води до отчетливи мозъчни модели на структурни промени независими от недоносеността, които персистират през първата година от живота и са свързани с конкретни трудности в развитието. Тези плодове показват по-ниски скорове във финните движения, тонуса, адаптивното поведение.

Figueras F. et al. [136] изследват 64 ретардирани плодове и контрола от 62 недоносени, родени преди 34 гестационна седмица и установява, че ранната ретардация с патологичен Доплер имат лошо неврологично развитие поради забавено неврологично съзряване. Сравнени с контролите ретардираните плодове имат сигнификантен по-лош неврологичен скор по отношение на движения, вниимание и социално поведение, особено при тези с патологичен Доплер на средната мозъчна артерия (brain sparing).

Sanz-Cortes M. et al. [276] изследва кортикалното развитие, corpus callosum чрез магнитен резонанс и тяхната предиктивна роля за патологично неврологично развитие на 2 годишна възраст при родени под 10-ти персентил деца на термин и установяват тънка кортикална дебелина, малък corpus callosum и влошен скор на когнитивни, езикови и двигателни функции в сравнение с контролите. В това проучване се прави изследване на задната част на corpus callosum, corpus callosum дължина, дълбочина на дясна латерална фисура като скор, който показва предиктивна роля в патологичното неврологично развитие.

Parra-Saavedra M. et al. [257] изследва неврологичното развитие при 83 малки за гестационната възраст плодове като при 46 от тях са установени признаци на плацентарна дисфункция и установява значимо намалена когнитивна, езикова и двигателна функция на 2 годишна възраст.

Скрининг за ИУРП е важен, за да се идентифицират своевременно плодовете с най-висок риск. Скрининга в общата популация представлява измерване на разстоянието между симфизата и фундуса на матката, което е рутинна практика от проследяване на бременността след 20 г.с. [174]. Резултатите от измерването, което е с 3 см под очакваната стойност за съответната гестационна възраст предполагат недостатъчно развитие на плода. Някои проучвания използват стандартни криви за оценка височината на фундуса и определят малки за гестационна възраст плодове при разлика под 10 % от очакваната стойност. Freire D. et al. [142] измерва височина на фундуса при ниско рискови групи и посочва чувствителност от 86 % при откриване на малки за гестационната възраст плодове. Bergmam E. et al. [66] в своето проучване установяват, че определяне на BMI при бременната, измерване на височината симфиза-фундус на матката и ехографското изследване при ИУРП имат предиктивна роля за мъртвораждане в 20 %. Въпреки, че последните проучвания поставят под въпрос

точността на измерванията на фундусната височина на матката, намирането на несъответсвие между измерената и очакваната височина изисква оценка на растежа чрез ехографско изследване.

В зависимост от причините довели до развитие на ретардация на плода ще бъдат необходими серийни ехографии по време на бременността. Първоначалното сканиране ще потвърди срока на бременността, биометрични измервания, изключване на аномалии при плода. Повторните сканирания оценяват развитието на плода, доказателства за асиметрия, Доплерови аномалии, наличие на промени в околоплодната течност [80,83,233,241].

Baschat A. et al. [49] посочват, че с най-висока чувствителност за предсказване на плод с тегло под 10-ти персентил е измерване на абдоминалната циркумференция (АС) с чувствителност 98.1%, а чувствителността на EFW е 85.7%. Няколко проучвания във високо рискови групи посочват чувствитеност на АС между 76% до 94% спрямо чувствителност при измерване на EFW 42% до 87% Harkness U.et al. [160].

В проучване на Bhimarao et al. [74] установяват по-висока чувствителност и специфичност за съотношението TCD/AC от 88% и 93.5% спрямо съотношението HC/AC съответно 84% и 92% за прогнозиране на ИУРП.

При ретардация на плода с нарушен утероплацентарен кръвоток и в резултат на пренасочване на кръвния поток към жизнено важни органи има намалена периферна и ренална перфузия, с намалено отделяне на урина.

В проучванията на Chauhan S. et al. [89] и Banks E. et al. [45] се съобщава за нарастване на честотата на ИУРП при установен индекс на околоплодната течност (AFI<5) в 19% и 13%, в сравнение с индекс на околоплодна течност (AFI>5) 9 % и 3.6%.

Тези автори показват повишена честота на ИУРП при фетуси с намаляване на максималните стойности на вертикален джоб (MVP). Измерване на MVP по-голям от 2 см е свързан с ИУРП в 5%, при стойност на MPV по-малка от 2 см с ИУРП в 20%, а при MPV по-малък от 1 см в 39%. Тъй като проучванията показват, че олигохидрамнионът рязко увеличава перинаталната смъртност при бременности, усложнени с интраутеринна ретардация на плода, той често се използва като независим фактор за раждане.

Кардиотокографията, ехография за определяне обема на околоплодната течност, биофизикален профил, Доплеровото изследване са основните тестове за наблюдение. Целите на тестовете за наблюдение при ИУРП е да се открият признаците на фетално страдание и да се предприеме поведение, с което да се предотврати непоправимо увреждане и да се подобрят перинаталните резултати при тези деца [34,220,317].

Кардиотокографското мониториране на плода е въведен в практиката през 1960 година за наблюдение на плода по време на раждане. Днес е един от най-често използвани тестове за наблюдение състоянието на плода по време на бременност и раждане поради техническа достъпност и висока чувствителност за фетална хипоксемия [7,112,259].

В България в началото на 70 и 80 -те години се извършват значителен брой научни изследвания, които потвърждават важната роля на кардиотокографията като метод за мониториране на състоянието на плода [8,24]. След проучвания на Хаджиев Ал. [24] кардиотокографията се въвежда като рутинен метод за мониторен контрол по време на бременността и раждането.

Основните видове кардиотокографско изследване са: нон-стрес тест (NST) - мониториране на сърдечната честота на плода по време на бременност и електронно мониториране на сърдечната дейност на плода по време на раждане (EFM). Използваната у нас класификация е тази на Hon E. и Quilligan E.[169] от 1967 година, до момента не е въведена нова класификация.

Нон-стрес теста (NST) използван антенатално по време на бременността за наблюдение състоянието на плода се извършва за 20 минути, предимно в лява латерална позиция на бременната по време на записа, празен пикочен мехур и липса на контракции на матката. Обикновено е достатъчно извършване веднъж седмично след 32-33 г.с., с изключение на случаите на преносена бременност. При тези случаи се изисква използване на NST два пъти дневно [169]. При бременни с инсулино-зависим захарен диабет записите започват от 32 г.с. [210]. Повторяемоста на теста е в зависимост от съответния риск при усложнена бременнност, състоянието на плода може да се наблюдава на по-къс интервал от 1-3 дни или ежедневно [24]. В анализа на теста се включват два показателя- сърдечна честота на плода и регистриране на контракции на матката. Нормалната сърдечна честота на плода е 110-160 удара/минута и умерена вариабилност от 6-25 удара/минута при липса на нарушения във феталната оксигенация. При плод, който не е засегнат от ацидоза сърдечната честота на плода ще

се ускори в отговор на феталните движения. Тези ускорения наречени акцелерации се смятат за успокоителен критерий на NST. Обикновено в рамките на 20 минутен запис се регистрират две акцелерации с амплитуда 10 удара/минута и продъжиителност 10 секунди при запис преди 32 г.с., и с амплитуда 15 удара/минута и продължителност 15 секунди при запис след 32 г.с. [169]. Този критерий е с отрицателна прогностична стойност 99% в рамките на една седмица. Ако при продължителност на теста от 20 минути не се установят две акцелерации, продължителността на теста се удължава с още 20 минути. Проучвания, в които NST се използва като основен тест за наблюдение установяват, че в 40% критерия за реактивност- наличие на 2 акцелерации при запис с продължителност от 40 минути липсват, но голяма част от тези плодове са здрави. Макар други проучвания да потвърждават, че продължителността на времето, за което липсват акцелерации силно корелира с неблагоприятни последици.

Не се препоръчва мануална стимулация за „събуждане" на плода [209].

В проучването на Tan K. et al. [294] с 1100 бременни авторите правят заключение, че мануалната стимулация не намалява случаите на нереактивен запис (OR 1.28; 95% CI 0.94–1.74).

Първоначалните проучвания предполагат, че с мониториране на сърдечната честота на плода (СЧП) ще се постигне намаляване на мъртвораждаемостта и неонаталната смъртност. Следват проспективни проучвания, които не потвърждават тези факти, свързани с мониториране на СЧП. При четири рандомизирани проучвания в групата с NST се установява макар и в малък процент увеличаване на честотата на перинаталната смъртност 0.56 (OR 2.85; 95% CI0.99-7.12). Това определя и необходимост от по-нататъшни проучвания [259].

Високата фалшиво положителна честота на кардиотокографското изследване по литературни данни е 60% и последващите ненужни оперативни интервенции водят до увеличаване на риска от недоносеност, без да подобрят заболяеваемостта и смъртността [148,283].

През последните 10-15 години Националният институт по детско здраве и човешко развитие (NICHD, САЩ), Обществото на акушерите и гинеколозите (SOGC, Канада), Кралския колеж на акушерите и гинеколозите (RCOG, Великобритания) разработват три нови системи за класификация на EFM и една нова класификация на (SOGC, Канада) за NST [207,216]. Целта е намаляване на високата фалшиво положителна честота на кардиотокографията като тест за оценка на плода, подпомагане в

интерпретацията и правилното поведение, намаляване честотата на Цезаровите сечения поради “нереактивен” тест [216].
SOGC(Канада) дава алтернативна нова класификация на антенаталния нон-стрес тест /NST/, която заменя предишната класификация- “реактивен” и “нереактивен” запис. За да се улесни интерпретацията и управлението тази класификация комбинира критерия за акцелерации и другите елементи на NST -като основна сърдечна честота на плода, вариабилност, децелерации, продължителност на теста.

Класификация на SOGC(Канада) за NST- нормален, атипичен, патологичен [210].

Нормален запис /NST/ - основна сърдечна честота на плода- 110- 160 уд /мин; умерена вариабилност 6-25 уд /мин. за запис под 40 минути; 2 акцелерации за 40 минути; децелерации – липсват.

Атипичен запис /NST/- основна сърдечна честота на плода - 100-110 уд /мин или над 160 уд /мин с продължителност над 30 минути; липсваща или минимална вариабилност за 40-80 минути; под 2 акцелерации за 40- 80 минути; променливи децелерации с продължителност 30-60 секунди.

Патологичен запис /NST/ - основна сърдечна честота на плода под 100 уд /мин или над 160 уд /мин с продължителност над 30 мин; липсваша или минимална вариабилност - над 80 минути; под 2 акцелерации над 80 минути; променливи децелерации с продължителност над 60 секунди, появата на късни децелерации в теста.

През последните години нови проучвания у нас са пулсоксиметрията на Николов А. [17] и квантитативна кардиотокография на Игнатов П. [11] по време на раждане в търсене на начини за подобряване на сензитивността и специфичността на кардиотокографията и предотвратяване на най-значимите увреждания в неонаталния период свързани с раждането. Феталната пулсоксиметрия следва да се прилага при съмнение за фетално страдание установено при кардиотокографско изследване поради високата й прогностична стойност по отношение на развитие на метаболитна ацидоза на плода. Николов А. [17] установява, че спадане на кислородната сатурация под 30% е свързано с развитие на метаболитна ацидоза на плода. Заключава, че феталната пулсоксиметрия може успешно да бъде прилагана като допълнителен метод за мониториране състоянието на плода по време на раждането, особено при данни за фетално страдание от кардиотокографското изследване [18]. Квантитативна

кардиотокография използва "ARCUS" - компютърна система за мониториране на плода с математически алгоритъм за прогнозиране на pH на плода по време на бременността и раждането, което дава възможност за по-точна оценка на състоянието на плода в реално време и по неинвазивен път. Игнатов П. [11] в своето проучване установява висока специфичност на квантитативната кардиотокография по отношение на феталната хипоксия до намаляване на фалшиво положителните прогнози за pH и отчита намаление в броя на извършени оперативни родоразрешения по спешност.

Grivell R. et al. [148] в данни от 6 рандомизирани проучвания с 2105 високо-рискови бременности не установяват ясни доказателства за подобряване на перинаталните резултати при използване на кардиотокографията антенатално. И заключават за нуждата от нови, с високо качество проучвания за кардиотокографията.

Биофизикалния профил (BPP) е тест, които е широко използван като тест за наблюдение състоянието на плода предимно в Америка, отколкото в Европа [202]. Времето за извършване е в рамките на 30 минути и включва ехографско изследване на максимален вертикален джоб на околоплодна течност, движения на тялото на плода, дихателни движения на плода, тонус и запис на сърдечната честота на плода (NST) [220,222]. Всеки от тези четири ехографски компонента се оценява с 0 при липса и с 2 при неговото наличие. Така максималният скор е 8 и при нормален NST е 10. Като при скор от 10 или 8 BPP се определя като нормален, скор от 6 е двусмислен и скор от 4 или по-малък като патологичен [221]. Ретроспективни и проспективни кохортни проучвания посочват, че ниския BPP скор е свързан с по-висока честота на фетална ацидоза, перинатална заболеваемост и смъртност, церебрална парализа. В системен преглед на рандомизирани, контролирани проучвания BPP използван за оценка състоянието на плода във групата на високо-рисковите бременности липсват убедителни доказателства за използването му при вземане на решения в практиката [104].

Lalor J. et al. [196] в пет проучвания с общо 2974 високо-рискови бременности изследвани чрез биофизикален профил сравнени с NST установяват по-висока честота на Цезаровите сечения в групата бременни изследвани чрез биофизикален профил OR 1.60 (95% CI 1.05-2.44).

Доплерово изследване

Утеринните артерии са показател за развитие на плацентарното съдово русло [44,130,227,265,284]. В рутинната практика се препоръчва изследване на утеринните артерии в първи и втори триместър от бременността [75]. В едно проучване на Becker R. et al. [64] включващо 10 334 нискорискови бременности посочва Доплеровото изследване на утеринните артерии в 20-23 г.с. като добър предиктор за появата на усложнения като ниско тегло при раждане. Cameroni L. et al. [86] също проучват ролята на Доплеровото изследване на утеринните артерии за предсказване на лоши резултати при високо-рискови бременности и установяват увеличена честота на неблагоприятни резултати като преждевременно раждане, развитие на ИУРП и определят положителна предиктивна роля в изследване на утеринните артерии в 61%, чувствителност в 57% и специфичност в 82%.

Singh T. et al. [284] данни от 15 835 бременни установяват, че нарастване на пулсативните индексите на утеринните артерии над 90 персентил има 7 пъти по-висок риск за раждане на мъртво дете. Много проучвания посочват връзката между патологичния Доплер на утеринните артерии и развитие на ИУРП [242,251].

Pagani G. et al. [250] в проучване от 17 794 бременни установяват, че увеличеният пулсативен индекс на утеринните артерии над 90 персентил се асоциира с висок риск от намаляване на фетаните движения на термин, раждане на плод с тегло под 10-ти персентил и мъртвораждане.

Westergaard H. et al. [317] прави систематичен преглед на 12 проучвания при високо-рискови бременности изследвани чрез Доплер на умбиликалната артерия и установяват, че използване на Доплер на умбиликалнана артерия в групата на високо-рисковите бременности намалява перинаталната смъртност (OR 0,71 95% CI 0,47-1,07) и индукциите за раждане (OR 0,78 95% CI 0,63-0,96).

Alfirevic Z. et al. [34] прави систематичен преглед използвайки 18 завършени проучвания с включени 10 000 бременни, за да изследва ефекта от използване на Доплерово изследване при високо-рискови бременности и връзката с феталните резултати и установяват, че използване на Доплер в групата на високо-рисковите бременности е асоцииран с намаляване на перинаталната смъртност с 38 % (OR 0.71 95% CI 0.52-0.98) и намалена честота на Цезаровите сечения за фетален дистрес (OR

0.90 95%CI 0.84-0.97), намаляване броя на хоспитализациите и индукциите на раждане. Morales-Rosselo J. et al. [235] в проучване включващо 11 576 плодове на термин посочват важната роля на Доплеровото изследване в идентифициране на плодове, които ще бъдат засегнати от плацентарната дисфункция, фетална хипоксия и провал в техния потенциал на растеж.

Много от проучванията през последните години сравняват антенаталните тестове използвани за оценка състоянието на ретардираните плодове и целенасочено търсене на най-добрият тест или комбинация от тестове, които много точно да предскажат алкално-киселинното състояние на ретардирания плод след раждане [26,50,51,55, 271]. Тъй като тези плодове се намират в ситуация на риска от необратими неврологични увреждания или смърт в матката поради продължителната експозиция на плода на хипоксемия и ацидемия, и риск от недоносеност [52,58,304].

Hecher K. et al. [164] изследват фетуси с ИУРП с кардиотокография и Доплер, и установяват, че промените в Доплеровото изследване предхождат промените в кардиотокографията. А авторите Rizzo G. et al. [270] установяват, че в 60% плодовете с нереактивен запис имат късни Доплерови промени.

Bilardo C. et al. [223] изследва ретардирани плодове използвайки компонентите на биофизикалния профил за предсказване на алкално-киселинното състояние на плода при раждане и установява, че промените в плода в резултат на хипоксемия водят първоначално до намаляване на движенията, нарушения в реактивността на записа, последвани от намаляане на дихателните движения на плода, количеството на околоплодната течност. Последни като отговор на прогресиращата ацидемия са липса на движения на плода и загуба на тонус.

Baschat A. et al. [57**]** в своето проучване използва кардиотокография, Доплер и биофизикалния профил, за да определи последователността в ранните и късни признаци от феталната хипоксемия и ацидемия. Установява, че увеличеното плацентарно съдово съпротивление, изследвано чрез утеринните съдове и умбиликалната артерия са ранни маркери за плацентарна дисфункция. Брейн спаринг, загуба на феталните дихателни движения, загуба на реактивността на записа са междинни показатели, които изискват по-детайлна оценка. Липсващ или обратен кръвоток на умбиликалната артерия, увеличаване на венозните индекси показват напреднала фаза на декомпенсация. Липсващата или обратната а-вълна на дуктус

венозус, загуба на феталните движения и тонуса са късните знаци на фетална декомпенсация, която често предсказва смъртта.

Cosmi E. et al.[96] в проучване включващо 284 ретардирани плодове и раждане преди 32 г.с. изследвани чрез Доплер и биофизикален профил установяват, че плодове с обратен кръвоток на умбиликалната артерия и обратна а-вълна на дуктус венозус, биофизикален профил под 6 имат статистически значима корелация с нарастване на смъртността и перинаталната заболеваемост. В рандомизирано проучване на Cosmi E. et al. [95] от 286 ретардирани плодове проследявани ежедневно с NST, Доплер на умбиликалната артерия, средната мозъчна артерия, дуктус венозус, биофизикален профил установяват, че Доплеровите промени са първите, които стават патологични, първоначално в артериалните, последвани от венозните съдове, последните, които стават патологични са NST и BPP.

Deka D et al. [108] в проучване, включващо 200 високо-рискови бременности сравнява Доплеровото изследване на умбиликалната артерия и биофизикалния профил. Решение за раждане е взето при BPP скор 6/10, липсващ или обратен кръвоток на умбиликалната артерия, нереактивен запис и установява чувствилност на Доплера в 96.1%, специфичност 68%, а на BPP съответно 92.3% и 42%. Заключава, че Доплеровите промени стават патологични в рамките на дни до седмици преди промените в BPP.

Много дългосрочни проучвания описват последователността на Доплеровите промени при ИУРП, насочени към идентифициране на времевата последователност в тези промени при ранна и тежка ретардация, за да се определи оптималното време за раждане[53]

Hecher K. et al. [165] в проспективно мултицентрово проучване на 110 бременности с ИУРП, между 24-34 г.с. изследват времето за поява на последователностите от промени при тези плодове и корелацията с феталните резултати при раждане. Установяват, че индекса на околоплодната течност и пулсативните индекси на умбиликалната артерия са първите патологични признаци, последвани от средната мозъчна артерия, аортата, промените в кардиотокографията, дуктус венозус, VCI. Промените във венозната циркулация са признак на миокардна дисфунция и декомпенсация, с нарастване на диастолното налягане в камерите и намаляване на кръвотока при предсърдна систола. Патологичните модели в кардиотокографията чрез компютъризиран анализ от намалената вариабилност и появата на децелерации показват връзка с прогресиращата ацидемия.

Ferrazi E. et al. [128] изследват 26 бременности с ИУРП описват промените в Доплера като ранни и късни. Ранните промени включват патологичен Доплер на умбиликалната артерия и средната мозъчна артерия, които се появяват при половината от тези плодове 15 дни преди раждане, а късните, които включват- обратен кръвоток на умбиликалната артерия, патологичен Доплер на дуктус венозус и аортата се появяват 4,5 дни преди раждане. И установяват, че късните Доплерови промени са най-добрте предиктори на перинаталната смъртност.

Следват проучвания, които се стремят да идентифицират кои от Доплеровите параметри на изследване- AUMB, MCA, DV, венозни пулсации на умбиликалната вена, аортата при бременности усложнени с ИУРП корелират най-силно с ацидемия, Апгар скор под 7 на 5 минута [72,81,163,164,165,167,168,177,206].

Hartung J. et al. [159] изследват 60 фетуса с ИУРП с липсващ и обратен кръвоток на умбиликалната артерия и 44 недоносени плодове, контролна група изследвани чрез Доплер и кардиотокография сравнени с резултати при раждане- ацидемия, нисък Апгар скор, тежки перинатални усложнения и установяват статистическа разлика в групата на ИУРП в сравнение с контролната група. Ретардираните плодове с липсващ или обратен кръвоток показват статистическа разлика в теглото при раждане, ниско pH, висок риск за бронхопулмонална дисплазия и чревни усложнения.

Schwarze A. et al. [279] изследват 74 фетуса с ИУРП родени преди 34 гс с липсващ или обратен кръвоток на умбиликална артерия и проучват предиктивната роля на дуктус венозус по отношение на алкално-киселинния статус и лоши перинатални резултати. Те установяват, че патологичният Доплер на дуктус венозус е по-добър предиктор на фетални и перинатални усложнения от липсващия и обратен кръвоток на умбиликалната артерия. В проучване на Bilardo C. et al.[77], което е мултицентрово, проспективно и лонгитудинално на 70 фетуса с ИУРП с ранна ретардация преди 34 г.с., родили 32-33 г.с. проследени с кардиотокография, Доплер на артериални и венозни съдове установяват, че единствено дуктус венозус (OR 11.3 95% CI 2.3-57) и гестационната седмица (OR 0.5 95% CI 0.3-0.8) могат да бъдат предиктивни показатели.

Has R. et al. [162] изследват с кардиотокография, биофизикален профил и Доплер на артериалните и венозни съдове 40 фетуса с ИУРП с липсващ и обратен кръвоток, и посочват строга връзка между липсващия или обратен кръвток на артерия умбиликалис с високата перинатална заболеваемост и смъртност.

Turan O. et al. [306] провеждат проспективно проучване на 104 фетуса с ИУРП и установяват три модела на прогресия в умбиликалната артерия- лека плацентарна

недостатъчност с увеличен PI на AUMB около 32 г.с., но без да надвишава 3 стандартни отклонения, прогресията е средно 33 дни и раждането завършва около 35 г.с. Умерена плацентарна недостатъчност с PI на AUMB от 2 стандартни отклонения с прогресия над 3 стандартни отклонения до липсващ диастолен кръвоток на AUMB, промени в MCA и DV, прогресия в рамките на 9 дни налагащи раждане в 33 г.с. и тежка плацентарна недостатъчност с повишен значително PI на AUMB установено в 27 г.с., асоциирано с бърза прогресия в рамките на 7 дни на венозния Доплер и раждане в 30 г.с. Авторите обобщават, че в ретардираните плодове в резултат на плацентарна недостатъчност скоростта на прогресия на влошаване на умбиликалната артерия зависи от гестационната възраст, както и от промените в първите две седмици.

Нарушаване на респираторната функция на плацентата в резултат на структурни промени предизвикват нарушение в растежа на плода, развитие на хипоксемия и ацидемия, които са свързани с хемодинамични нарушения от адаптация до стадий на декомпенсация, развитие на асфиксия или смърт на плода. Нарушената трофобластна инвазия, с хистологични и морфологични промени(намален брои на плацентарните артерии, първоначално вилозно нарушение с малки терминални, фиброзни въси) водещи до недостатъчност на съдовото русло на плацентата в 60% предизвиква повишаване на съпротивлението в кръвния поток в утеро- плацентарните съдове и умбиликалните съдове. Тези промени нарушават снабдяването на плода с кислород и настъпват последващи хемодинамични промени свързани с вазодилатация и насочване на притока на кръв към структури, които са най-чувствителни към хипоксемия- мозък, сърце, надбъбречни жлези и вазоконстрикция с намаляване на притока на кръв в периферните съдове на кожа, бъбреци, черва и скелет. Доплеровото изследване на този етап показва повишени пулсативни индекси на умбиликалната артерия и понижени пулсативни индекси на средната мозъчна артерия, т.нар.”brain sparing effect”. Измереното съотношение между PI AUMB и PI MCA, се означава като церебро-плацентарно съотношение (CPR) [116]. Ако последва нарастване на обтурацията на съдовете на плацентата в 80% се наблюдава значимо увеличаване на съпротивлението на потока кръв в AUMB, с появата на липсваща или обратна крайна диастолна компонента в Доплеровото изследване на AUMB. Настъпва фазата на декомпенсация от намаляване на сърдечния дебит на плода и прогресивно влошаване на сърдечната функция. Настъпват промени освен в артериалната, а също и във венозната част от сърдечно-съдовата система. Увреждa се миокардната функция на сърцето с намаляване на контракталитета на миокарда, нарушено камерно пълнене, повишен атрио-

вентрикуларен градиент и повишено налягане в дясното преедсърдие, което предизвиква обратен поток по време на предсърдна контракция в дуктус венозус, пулмоналните вени и VCI. Появяват се пулсации във вената и извън хепаталната циркулация[129].

При наличие на патологичен кръвоток в AUMB Доплеровото изследване на венозните съдове на плода дава ценна информация за неговото състояние. Това изследване включва венозните съдове-дуктус венозус и VCI. Дуктус венозус е продължение на VUMB. И представлява шънт, който съществува само вътреутробно. В много проучвания е представен от еластични гладко-мускулни влакна, разположени надлъжно, които действат като сфинктер. Предполага се, че наличието на това слоесто подреждане е механизъм, който ускорява кръвния поток. Наличие на инервация по цялата дължина оказва влияние върху диаметъра и като отговор на различни стимули. Микроскопско електронно сканиране определя дължината на DV между 3.4-6.5 мм, с диаметър приблизително 1-2 мм и фуниевидна форма[229].

Дуктус венозус играе решаваща роля в регулацията на оксигенираната кръв от плацентата [224,229,295]. Нормално през дуктус венозус се шънтира около 30% от кръвта в 20 г.с. и около 20% в 30 г.с. към дясната половина на сърцето. Останалата 70-80% преминава през черния дроб, дясното сърце, дуктус артериозус и десцендиращата аорта обратно в плацентата [71,181,186**]**. Проучванията доказват, че при фетално страдание до 70% от умбиликалния поток чрез шънта дуктус венозус оксигенирана достига до важни органи като мозък, сърце, надбъбречни жлези, а чернодробната перфузия се намалява до 30%. Тази промяна в потока на оксигенираната кръв и намаляване на потока към мускули, черва, бъбреци дава вавъзможност на плода да оцелее за дълъг период [72,187,228]. До момента на сърдечна декомпенсация и нарушена функция на миокарда, която рефлектира върху моделите на долна празна вена, хепаталните вени, дуктус венозус [117,269].

В настоящгте години изследването на майчино-феталната циркулация се фокусира предимно в изследване на венозната страна на феталната циркулация [79,188,297].

Във вълновата крива на дуктус венозус са описани два пика на венозния кръвоток. Първият пик- с вълна отразява пълнене на дясното предсърдие по време на камерна систола. Вторият пик отразява пасивното напълване на камерите по време на ранна диастола. А-вълната отразява предсърдната контракция. Редица проучвания установяват промяна във формата на вълновата крива. Описват я като патологична при

липсваща или обратна а-вълна по време на предсърдна контракция. Тези промени настъпват в резултат на дяснокамерна сърдечна недостатъчност и увеличаване на дяснокамерното следнатоварване при хипоксия на миокарда [211].

Като част от проследяване времевата последователност на събитията, от хипоксемия, ацидемия и смърт при ИУРП много изследователи обръщат внимание към изследване на дуктус венозус [87,308,311].

Figueras F. et al. [134] в проучване върху 46 бременности с ИУРП изследвани чрез Доплер на умбиликалната артерия, средната мозъчна артерия, дуктус венозус и аортния истмус, родили преди 34 г.с. Установяват следните времеви промени- умбиликалната артерия и средната мозъчна артерия стават патологични средно 20-24 дни преди раждане, аортния истмус 13 дни преди раждане, докато дуктус венозус става патологичен седмица преди раждането. Установявайки, факта, че аортния истмус става патологичен седмица преди дуктус венозус предполагат, че това може да подобри протокола за управление на ретардираните плодове и да предотврати смъртността при тези плодове.

Szunyogh N. et al. [293] в проучване върху 361 бременности установяват, че а-вълната на дуктус венозус е най-важен негов компонент, който предсказва ацидоза и лоши перинатални резултати. Пулсации на дуктус венозус се определят като допълнителна информация за предтерминални нарушения на феталната циркулация. Rigano S. et al. [268] изследват 178 бременности с ИУРП между 26-32 г.с. и установяват строга корелация между патологичния Доплер с ниското pH при раждане, продължителен престой в интензивно отделение, по-висока честота на лоши перинатални резултати- бронхопулмонална дисплазия, некротизиращ ентероколит, 3,4 степен на интравентрикуларни кръвоизливи, перинатална смъртност.

Turan O et al. [307] изследват 177 бременности с ИУРП с повишен индекс на умбиликалната артерия и установяват, че присъствието на обратна а-вълна на дуктус венозус над 7 дни предсказва мъртвораждане с чувствителност 100% и специфичност 80%.

Dahlback C. et al. [102] изследват дуктус венозус и наличие на пулсации на умбиликалната вена, и връзката им с лоши перинатални резултати. В проучване от високо-рискови бременности 11 863 от 1993-2011 година установяват патологичен дуктус венозус в 3.9 %, пулсации на пъпната вена в 1.3%. Установяват нарастване на пусациите с нарастване на пулсативния индекс на дуктус венозус. Плодовете с патологичен дуктус венозус без венозни пулсации показват по-малко признаци на

фетално страдание. Появата на венозни пулсации е показател на фетално страдание независимо от стойностите на пулсативния индекс на дуктус венозус. Установяват строга корелация на патологичния дуктус венозус с лошите перинатални резултати. Посочват, че без наличие на венозни пулсации патологичният Доплер не е индикация за фетално страдание.

Венозният Доплер включващ VUMB дава информация за сърдечната функция на плода. Пулсациите в случаи с ИУРП показват наличието на фетална сърдечна недостатъчност. Установяване на пулсации на пъпната вена е лош прогностичен белег, котато се съчетава с обратен краен диастолен кръвоток на AUMB и обратен кръвоток на DV [71,187].

Поведение

Целите на антенаталните тестове за наблюдение е идентифициране на плодовете в риск за развитие на ацидемия преди раждането[60**]**.

Многобройни са протоколите, използвани като стратегии за антенатален мониторинг при ИУРП. Тези протоколи представят множество комбинации на тестовете и интервалите, през които се използват с цел установяване на тест или комбинации от тестове, с най-добрата прогностична стойност по отношение на ацидемията, перинатална и неонатална смъртност, и лоши перинатални резултати. Един пример за такъв протокол е този на Harman и Baschat, комбинация от Доплер и биофизикален профил.

В перинаталното поведение при ИУРП най-важен е моментът за родоразрешение [53,72]. Това е особенно важно за ранната ИУРП преди 34 г.с. [80]. Причината е, че тези плодовете са във висок риск за развитие на вътрематочна асфиксия или недоносеност с всички усложнения от преждевременно раждане [77,79]. В рандомизирано проучане Growth Restriction Interventional Trial включващо 547 бременности с ИУРП между 24-36 г.с се сравнява спешно раждане (средно 0.9 дни след рандомизацията) и изчаквателно раждане (4.9 дни след рандомизацията), и установяват обща смъртност в групата със спешно раждане в 10%, а в групата на изчаквателно раждане 9%[147]. Данните от това проучване показват, че няма разлика между антенаталната и неонаталната смъртност свързани със спешното или изчаквателното раждане. При късната ИУРП след 34 г.с. няма проучвания, при които селективно тези бременни да се родоразрешават.

Установена е по-ниска честота на неонаталната смъртност в сравнение с ранната ИУРП [137].

Настоящите терапевтични цели са оптимизиране на времето за раждане, минимилизиране на риска от влиянието на хипоксията и ацидозата, достигане на максимална гестационна възраст за плода и подобряване на перинаталните резултати [53,77,123,141].

8. ПРЕЕКЛАМПСИЯ

Около 2-8% от бременностите в общата популация ще развиват преeклампсия, която се асоциира с висока майчина и фетална заболеваемост и смъртност [126]. Установено в световен мащаб, преeклампсията и еклампсията са причина за 14% от смъртните случаи при бременни жени годишно [126,240]. При плода преeклампсията води до развитие на интраутеринна ретардация, преждевременно раждане и развитие на асфиксия при раждане [153,288]. В развиващите се страни това е втората най-честа акушерска причина за мъртвородени и ранна неонатална смърт [240]. В проучване на Иванов С.[9] над 17% от детската перинатална смъртност се дължи на преeклампсия при майката.

Bellamy L. et al.[70] в направеният от тях систематичен преглед и мета-анализ установяват при бременни с преeклампсия 4 пъти нарастване на риска от последващо развитие на хипертония, 2 пъти нарастване на риска за развитие на исхемична болест на сърцето, венозен тромбемболизъм и инсулт.

Harskamp R. et al. [161] в своето проучване установяват връзка между преeклампсия и повишен риск от по-късна хронична хипертония и сърдечно-съдови заболявания в сравнение с нормотензивни бременни. Установяват, че жените развили преeклампсия преди 36 г.с. са с най-висок риск. Според авторите механизмите за отделечените ефекти на преeклампсията са сложни и многофакторни.

Преди повече от 70 години Ernest W. Page публикува резултати от редица експерименти за разбиране патогенезата на преeклампсия. Като основна причина

посочва провала във физиологичната трансформация на спиралните артерии. Непълната трофобластна инвазия на спиралните артерия предизвиква плацентарна хипоперфузия с последващо освобождаване на медиатори, водещи до ендотелна дисфункция, вазоконстрикция на съдовете, капилярна пропускливост, тромбоцитна дисфункция и хиперкоагулация [231,247]. Няколко механизма са предположени при преeклампсия: 1) хронична вътрематочна исхемия; 2) имунна недостатъчност; 3) генетична предиспозиция; 4) увеличена трофобластна апоптоза/некроза; 5) увеличен възпалителен отговор към трофобласта [231].

Провала във физиологичната трансформация на спиралните артерии в първи и втори триместър намалява притока на кръв в утероплацентарната единица [13,14,15,16,41,122,232,258,261,323].

Патологичният Доплер на утеринните артерии е сурогатен маркер за хронична утероплацентарна исхемия и е важен рисков фактор за развитие на преeклампсия, предхождащ клиничните прояви на преeклампсията [32,40,123,252,253,264,299].

Velauthar L. et al. [310] извършват мета анализ, включваш 11 проучвания с общо 43 122 бременни, за да оценят ролята на Доплера на утеринната артерия в първи триместър за предикция на преeклампсия. И установяват ниска чувствителност 0.26(95% CI 0.24-0.29) и висока специфичност 0.91(95% CI 0.90) на патологичния Доплер на утеринните артерии в първи триместър да предскаже развитие на ранна преeклампсия.

Onwudiwe N et al. [248] в проучване от 3529 бремеенни изследвани в срок 22-24 г.с. чрез Доплер на утериите и средно артериално налягане посочват, че комбинацията от майчини характеристики, Доплер на утеринните артерии, артериалното кръвно налягане е ефективен скрининг за предсказване развитие на преeклампкия.

Espinoza J. et al. [124] в проучване, включващо 4190 бременности изследват утеринните артерии между 23-35 г.с. Авторите посочват, че патологичния Доплер на утеринните артерии е независим фактор за откриване на бременни с риск за ранно начало на преeклампсия преди 34 г.с с OR 25.7(95% CI 9.01-73.31) спрямо късната поява на преeклампсия след 34 г.с. OR 2.9 (95% CI 1.85-4.40).

Allen R. et al. [33] в мета анализ от 13 проучвания, включващ 85 845 бременни и 508 мъртвородени изследвани чрез Доплер на утеринната артерия 20-24 г.с. установяват, че

патологичните индекси на утеринните артерии са свързани с 3 до 4 пъти нарастване на риска за мъртвораждане.

Kleinrouweler C. et al. [189] правят мета анализ, включващ 6708 бременни, от които 302 развиват преeклампсия и установяват, че патологичния Доплер на утеринните, наличие на инцизура билатерално заедно с характеристики като кръвно налягане и BMI подобряват предикцията на риска за развитие на преeклампсия при нулипара.

Данни посочват, че ангиогенезата играе решаваща роля за развитие на плацентата [125,202]. Дисбаланса между проангиогенни и антиангиогенни фактори, които плацентата произвежда може да играе важна роля в медииране на ендотелна дисфункция [127]. Проангиогенните фактори, секретирани от плацентата са съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и плацентарния растежен фактор (PGF) [93].

Taylor R. et al.[296] посочват намаляване нивата през втората половина на бременността на PGF при бременни, които по-късно развиват преeклампсия и ИУРП. Други автори също посочват намаляване на серумните нивата на VEGF и PGF при бременни с преeклампсия, по слабо изразена за VEGR.

Антиангиогенни фактори са тирозин киназа и ендоглин. Рецепторът sFlt-1 е разтворима изоформа на Flt-1, който е трансмембранен рецептор за VEGR. Въпреки че в sFtl-1 липсва трансмембранен домен, той има лиганд-свързваща област, която свързва циркулиращите VEGF и PGF, и предотвратява свързване на растежните фактори с трансмембранните им рецептори [298].

В проучвания върху животни и при хора се установява, че свръхекспресията на sFlt-1 се свързва с повишен риск от развитие на преeклампсия. Тази експресия в цитотрофобластта е повишена при хипоксични условия и се медиира от хипоксия-индициран фактор-1алфа (HIF-1α) [226].

Leviene R. et al.[202] в своето проучване установяват, че нивото на серумния sFlt-1 е по-високо при бременни, които развиват тежка преeклампсия или преeклампсия с ранно начало преди 34 г.с.

Khalil A. et al. [182] изследват 234 бременни, 170 от които са нормотензивни, 18 бременни развиват гестационна хипертония, 22 бременни развиват преeклампсия, която изисква раждане <37 г.с. и 22 развиват преeклампсия, които раждат след 37 г.с. и

установяват в групата на бременните с преeклампсия сигнификантно повишени нива на sFlt-1 след 15 г.с., сигнификантно ниски нива на PGF след 11 г.с, и при бременни с преeклампсия родили преди 37 г.с. високо sFlt-1/PGF съотношение след 11 г.с. Заключават, че при ранната преeклампсия биохимичните маркери като PGF е добър предиктор първи триместър, докато sFlt-1 е добър предиктор във втори триместър.

Друг антиангиогенен фактор е разтворимия ендоглин (sEng). Той е разтворима форма и е част от трансформиращ растежен фактор-бета рецепторен комплекс (TGF-β). Ендоглина свързва TGF-β, който се смята за проангиогенен фактор и намалява неговите серумни нива. Няколко проучвания посочват неговата роля при развитие на преeклампсия [203,289,312].

В много проучвания се търсят ролята на биохичимни серумни маркери и Доплер на утеринните артерии в предикция за развитие на преeклампсия [21,30,178,248,320].

Spencer K. et al.[286] установяват, че при бременни развили преeклампсия серумните нива на плазмените протеин А, свободен β-хорион гонадотропин, активин А, инхибин А са значително повишени.

В друго проучване включващо 446 бременни, от които 44 развиват ранна преeклампсия изследвани чрез Доплер на утеринните артерии в 22-24 г.с., плазмени нива на протеин 13(PP-13) и (PAPP-A) установяват, че възможността за изследване в първи триместър на плазмения протеин 13 заедно с Доплер на утеринните артерии във втори триместър са добри предиктори на ранната преeклампсия. А изследване на PAPP-A ще предскаже преeклампсията, заедно в комбинация с PI на утериите за нейната късна поява след 34 г.с.[287].

Търсят се модели за преeклампсия, които включват клинични, биохимични и ехографски маркери по време на първи и втори триместър за предикция на преeклампсията. Предимствата на скрининг първи триместър са индивидуалната оценка на риска. Недостатъците са ниската положителна предиктивна стойност между 6-10% [101,245].

В проучване на Parra- Cordero M. et al.[256] включващо 5367 асимптомни бременни, 17 бременни развиват ранна, а 53 късна преeклампсия. Кохортата е изследвана чрез трансвагинален Доплер на утеринната артерия в първи триместър. Изследвани са и нивата на плацентарен растежен фактор (PGF). Установяват, че бременни, които

развиват преeклампсия по-късно имат висок BMI. PI на AUt са статистически значими за развитие на ранна и късна преeклампсия. PGF е значимо намален в групата на бременните с преeклампсия OR 0.69(95% CI 0.33-1.46). Авторите посочват модел, включващ BMI, PI AUt, PGF за предсказване на ранно начало на преeклампсия.

Akolekar D. et al. [31] в проучване посочват, че използване на скрининг в 11-13 г.с., включващ комбинация от майчини характеристики- средно артериално налягане, измерване на PI на AUt и серумни протеини- PAPP-A, PGF могат да предскажат в 54%, 77% и над 90% случаи на преeклампсия за всяка гестационна възраст и преeклампсия, която изисква раждане < 37г.с и <34 г.с., с фалшиво положителна честота 10%.

Wright D. et al. [321] в тяхното проучване върху 120 492 бременни, от които 2704 развиват преeклампсия използват модел, включващ комбинация от майчини характеристики- средно артериално налягане, измерване на PI на AUt, серумните маркери- PAP-A, PGF и установяват предикция в 40%, 48% и 54% за преeклампсия, и преeклампсия изискваща раждане преди < 37г.с, и преди <34 г.с. В тези проучвания се установява, че бременни в напреднала възраст, увеличено тегло, анамнеза за хронична хипертония, захарен диабет, системен лупус еритематодес, антифосфолипиден синдром, фамилна история за преeклампсия и ин-витро фертилизация са във висок риск за развитие на преeклампсия. Този риск за преeклампсия намалява при пациентките с по-висок ръст и при липса на анамнеза за предишна преeклампсия. Така този модел, който е комбинация от майчини характеристики и биохимични маркери се оказва достатъчно ефективен като предиктор за развитие на преeклампсия.

Ранното откриване на преeклампсията позволява да се предпази живота както на бременната, така и на плода, и да се предотвратят късните усложнения като еклампсия и сърдечно-съдови заболявания на майката, така и ретардацията, и смъртта на плода. Етиологията и все още е неизяснена и се свързва с генетични, имунологични и някои възпалителни фактори. Последните проучвания в плацентарната ангиогенеза и Доплеровото изследване ще позволи повишаване на възможността за своевременното откриване на този процес [124,264,320].

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

III.1. ЦЕЛ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се определи прогностичната стойност на кардиотокографията, ехографията, артериалния и венозния Доплер при умерена и тежка асфиксия на плода при раждане, при бременности усложнени с интраутеринна ретардация на плода.

III.2. ЗАДАЧИ

1. Да се оценят демографските показатели като фактор при изследваните пациентки.

2. Да се изследват чрез кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер контролна група от нормално развиващи се бременности, разпределени в три групи по гестационна възраст- { 26+0 - 31+6}, {32+0 - 35+6}, { >36}.

3. Да се изследват чрез кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер бременни с интраутеринна ретардация, разпределени в три групи по гестационна възраст- { 26+0 - 31+6}, {32+0 - 35+6}, { >36}.

4. Да се изследват кои показатели в кардиотокографията, ехографията, артериален и венозен Доплер са свързани с умерена асфиксия на плода при раждане - pH< 7.20 и BE<-12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1-вата минута след раждане.

5. Да се изследват кои показатели в кардиотокографията, ехографията, артериален и венозен Доплер са свързани с тежка асфиксия на плода при раждане - pH< 7.10 и BE <-12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждане.

6. Да се изследва перинаталната заболеваемост и смъртност в групите с интраутеринна ретардация.

7. Да се предложи методика (алгоритъм) за поведение при ИУРП.

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА

IV.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Настоящото проучване е проспективно, проведено за периода август 2012 година до април 2016 година в клиниката по Обща патологична бременност, Родилна зала и клиника по Неонатология в Специализираната болница за активно лечение по акушерство и гинекология „ Майчин дом ” ЕАД - София.

Общо 764 са бременните, изследвани през този период, от които в проучването са включени 140 бременни с установена интраутеринна ретардация на плода. 84 са бременни с преeклампсия и интраутеринна ретардация на плода и 56 бременни с интраутеринна ретардация, в резултат на плацентарна инсуфициенция. Изследвана е контролна група от 100 (здрави) бременни. Контролната група и бременните с интраутеринна ретардация са разделени в три групи по гестационна възраст-

{26+0 - 31+6}, {32+0 - 35+6}, { >36}.

Критерии за включване:

- плод с интраутеринна ретардация;

- едноплодна бременност;

Срокът на бременността е определен по данни за първият ден на последната редовна менструация с точност до 1 ден : като завършени гестационни седмици (+0 до 6 дни).

Критерии за изключване:

- многоплодна бременност;

- плод с конгенитални аномалии- структурни или хромозомни;

-данни за майчино-фетална инфекция.

Ретардирани са тези плодове с абдоминална циркумференция AC< 10^{ти} персентил и пулсативен индекс на умбиликалната артерия PI> 95^{ти} персентил за съответната гестационна възраст.

Използвана е общоприетата за изследователски цели и клинична практика класификация на прееклампсия на American College of Obstetricians and Gynecologists.

Дефиниция за прееклампсия - при систолно налягане ≥140 mm Hg и/или диастолно кръвно налягане ≥90 mmHg от 2 последователни измервания в 4 часов интервал, след 20 г.с. при предишно нормотензивно състояние и установена протеинурия от 300 mg за 24 часа или при 2+ на обикновенна урина при невъзможност за 24 часова диуреза.

"Присадена" прееклампсия- при анамнеза за хронична хипертония при липса на трофобластно заболяване с появата на сигнификантна протеинурия при пациентки след 20 г.с.

IV.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

2.1 Клинични методи при пациентките

2.1.1 Анамнеза

Снемане на анамнеза- възраст, гестационен срок (ПРМ и ВТР), фамилна анамнеза, минали заболявания, гинекологични операции. Менархе, продължителност и интервал на менструалния цикъл. Предишни бременности и раждания, аборти.

2.1.2 Общо изследване при пациентките

За целите на проучването са събрани данни за ръст и тегло, увеличаване на теглото по време на бременността, измерване и проследяване на кръвното налягане, протеинурия, наличие или отсъствие на отоци.

2.1.3 Клинична преценка на състоянието на новороденото по Апгар на 1-ва и 5-та минута

Теглото на новородените се отчита непосредствено след раждането чрез измерване в Родилна зала с точност до 5 g.

Кортикостероидна профилактика се оценява като завършена: завършена при 4 апликации на Flosteron 1-7 дни преди раждането, незавършена- при непълен курс от 1-3 апликации или липсваща.

Причина за екзитус в първите 28 дни от живота са отчетени въз основа на данни от аутопсионните протоколи. Перинатална смърт до 7 ден след раждането, а неонатална след 7 ден и преди 28-мия ден след раждането.

Мозъчните увреждания при новородените са диагностицшрани чрез трансфонтанелна ултрасонография. Първата сонограма се извършва в рамките на 3 дни, по изключение до 7 дни след раждането. Степените по тежест на ИВК са съобразени с класификацията на Papile. За тежки се приемат интравентрикуларните кръвоизливи III-IV степен.

За диагноза бронхо-пулмонална дисплазия (БПД) се използва настоящата, приета с консенсус дефиниция, кислородозависимост на 28 дни.

2.2.3 Лабораторни изследвания при пациентките и плода

От лабораторните показатели при бременните с установяване на протеинурия в 24 часова диуреза или наличие на албуминурия в обикновенна урина, количество определена с +.

Кръвно-газов анализ и АКС (pH, pO_2, pCO_2, HCO_3, BE) от пъпната артерия на новороденото- изследването се извършва с апаратите- Rapidlab- 348(Hirron diagnostics, UK) и Corning-158. АКС е изследван по микрокръвен метод (достатъчно е количество 0,2 мл)- кръвна проба от пъпна артерия, взета непосредствено след раждането в хепаринизирана спринцовка от клампиран участък на пъпната връв.

Апарат за изследване на лактат по микрокръвен метод Stat Strip Xpress Lactate Hospital Meter- поставяне на тест лентата, чрез спринцовка или пипета се поставя кръв от пъпна артерия взета непосредствено след раждането в хепаринизирана спринцовка до запълване на улея в тест лентата. Резултатът се изчаква след 13 секунди (**фиг. 1**).



Фигура 1. Апарат за лактат- Stat Strip Xpress Lactate Hospital Meter

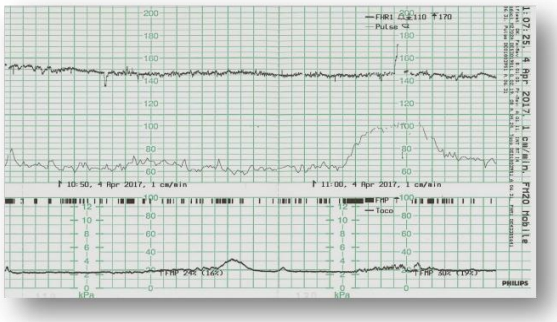
2.3. Методи за антенатално наблюдение на плода при бременните- кардиотокография, ехография и Доплерово изследване.

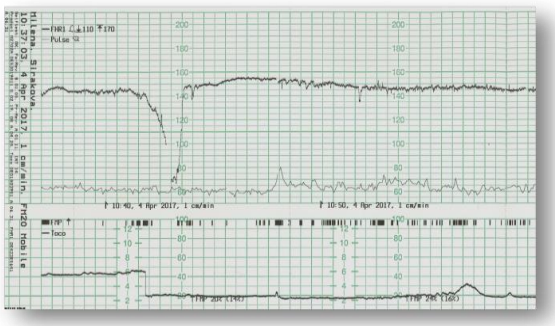
2.3.1 Всички бременни са изследвани с кардиотокография или запис на тоновете на плода с продължителност на теста от 20 минути.

Кардиотокографското мониториране на плода (Non-stress test)- за преценка на детските сърдечни тонове и с цел определяне на реактивност, вариабилност, появата на спонтанни децелераци, маточни контракции. Използвани са кардиотокографи: Hewlett Packard 8040A, Hewlett Packard 8080(USA), Sonicaid (UK), Philips Avalon FM 20. Продължителност на записа е 20 минути.

За нормален запис се приема този, при който се установява наличие на акцелерации на сърдечната честота на плода, които определят теста като реактивен. Реактивността на теста е съобразена с настоящата класификация на Hon -при гестационната възраст, съответно до 32 г.с. 2 акцелерации с амплитуда 10 удара/минута и продължителност 10 секунди, след 32 г.с. 2 акцелерации с амплитуда 15 удара/минута и продължителност 15 секунди.

За патологичен се приема този запис, при който липсват посочените критерии за реактивност, както и появата на спонтанни децелерации в теста (**фиг.2,3**).





Фигури 2,3 - Липса на реактивност в записа и наличие на спонтанни децелерации

2.3.2 Ехографско измерване на плода с измерване на стандартните биометрични показатели. Изследваните показатели са:

BPD- (biparietal diameter)- бипариетален диаметър, който се измерва в трета аксиална плоскост на ниво таламус и cavum septum pellucidum.

HC- (head circumference)- обиколка на главата, измерена на същото ниво, както за BPD.

AC- (abdominal circumference)- коремна обиколка, измерена в аксиална плоскост на нивото на стомашната сянка и порталния синус.

FL- (femur length)- дължина на бедрената кост между двете епифизи.

AFI- (Amniotic fluid index)- индекс на околоплодната течност, измерен в четирите квадранта на матката, калкулиран от сумите на най-дълбокия вертикален джоб без фетални части и пъпна връв.

Степен на зрялост на плацентата по Grannum

EFW - (Estimate fetal weigth)- приблизителното тегло на плода по формулата на Hadlock 2 (BPD, HC, AC, FL).

2.3.3 Доплерово изследване на артериалния и венозен кръвоток на бременната и плода.

AUt- (arteria uterina)- маточната артерия, изследвана двустранно се визуализира на ниво на кръстосване с илиачните съдове.

AUMB- (arteria umbilicalis) - пъпната артерия се визуализира като свободна бримка чрез цветен Доплер.

MCA- (arteria cerebri media) - средната мозъчна артерия се визуализира в аксиална плоскост при визуализиране кръга на Вилис (Circle Willis).

DV- (ductus venosus) - се визуализира в аксиална плоскост на ниво на стомах и портален синус или в сагитална плоскост между умбиликалната вена и долната празна вена.

Ехографското изследване- за извършване на биометричния анализ и Доплерово изследване на атериалният и венозният кръвоток се извършва с конвексен трансдюсер 3,5-5 MHz на ехографските апарати- SA 8000 SE Medison, Samsung Sono Ace X6, Samsung Medison Accuvix A 35.

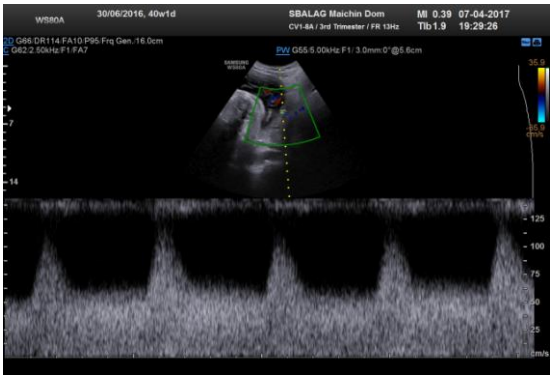
След извършване на феталната биометрия, определяне индекс на околоплодна течност, зрялост на плацентата се извършва Доплерова сонография на артериалния и венозен кръвоток, като съответните индекси се изчисляват от софтуерната програма на ехограския апарат. Всички измервания са извършени при липса на движения на плода и бременната, както и при липса на дихателни движения на плода. При всяко изследване се изчислява средната стойност на съответният параметър от три последователни вълнови криви с добро качество.

Доплерово изследване

Протокол за AUt- (arteria uterina)

Трансдюсера се поставя успоредно на маточната стена в нейната истмична част, така че да се проследи общата илиачна артерия до мястото й на бифуркация. След това трансдюсерът се насочва медиално в същия план, при което се визуализира маточната артерия. Пробния обем от 2 мм се поставя приблизително на 1 см дистално от точката на пресичане на маточната артерия с външната илиачна артерия. Ъгъл на инсонация е 0°, при нужда се използва корекция на ъгъла от 0° до 30° до получаване на вълнова крива. Записват се 3-5 последователни вълнови криви с добро качество. Използван е конвексен трансдюсер с честота 3,5-5 MHz, филтър от 50-60 Hz. Извършва се измерване на PI (пулсативен индекс) на лявата и дясна артерия, и се изчислява среден PI от двете артерии. **Фиг. 4-** нормален кръвоток на артерия утерина. За патологичен Доплер се приема този, при който се установява намален диастолен кръвоток и повишена

пулсативност- патологични стойности на PI **фиг.5.** Втори много важен патологичен белег е наличието на инцизури в ранна диастолна фаза.

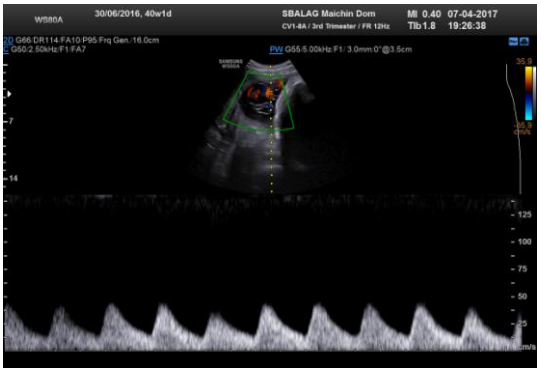




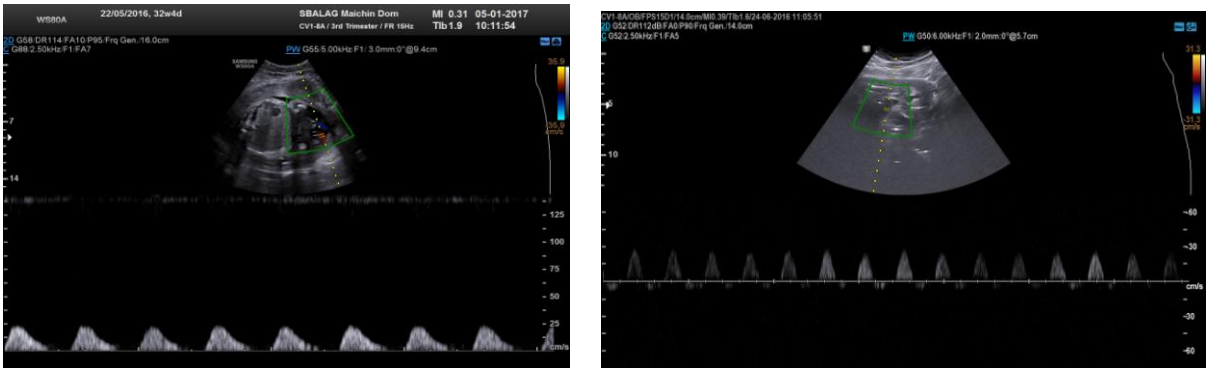
Фигури 4,5 Нормален и увеличен PI(пулсативен индекс) на AUt (артерия утерина)

Протокол за AUMB-(arteria umbilicalis)

Използва се B mode за идентифициране на пъпната връв. Следва използване на цветен и спектрален Доплер, ъгъл на инсонация е 0°, при нужда се използва корекция на ъгъла от 0° до 45°. Пробен обем 2-3 мм. Регистрират се 3-5 вълнови криви с добро качество. Филтър 50 Hz, измерва се PI (пулсативен индекс). **Фиг.6-** нормален кръвоток на пъпната артерия при липса на фетални и дихателни движения. За патологичен се приема кръвоток с PI> 95 ^{ти} персентил, както и наличие на липсващ или обратен краен диастолен кръвоток (**фиг.7,8**).



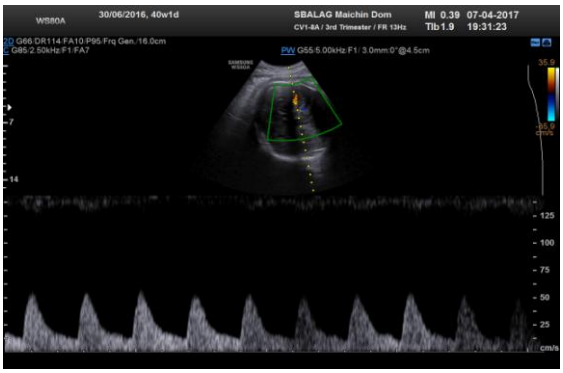
Фиг. 6. Нормален кръвоток на пъпна артерия



Фигури 7,8 - Липсващ и обратен кръвоток на пъпната артерия

Протокол за MCA- (arteria cerebri media)

Използва се цветен Доплер за идентификация на кръга на Willis, изследва се на 2 мм проксимално от вътрешната каротидна артерия. При нужда се използва увеличение на образа. Ъгъл на инсонация е 0º, при нужда корекция до ‹10º, пробният обем е 1-2 мм. Филтър 50 Hz. Регистрират се 3-5 вълнови криви с равномерна форма и добро качество. При затруднения за измерване на проксималната част на средната мозъчна артерия се измерва медиалната и дистална част. Измерва се PI (пулсативен индекс) на средната мозъчна артерия. **Фиг. 9** - нормален кръвоток на средна мозъчна артерия. За патологичен т.нар brain sparing или мозъчно съхраняващ кръвоток в средната мозъчна артерия при PI под две стандартни (2 SD) отклонения за съответната гестационна възраст (**фиг.10**).



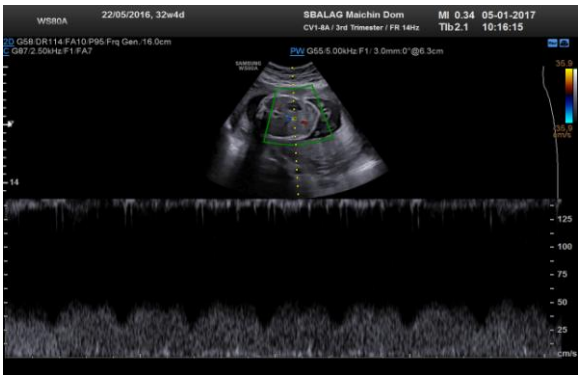
Фиг.9. Нормален кръвоток но средна мозъчна артерия

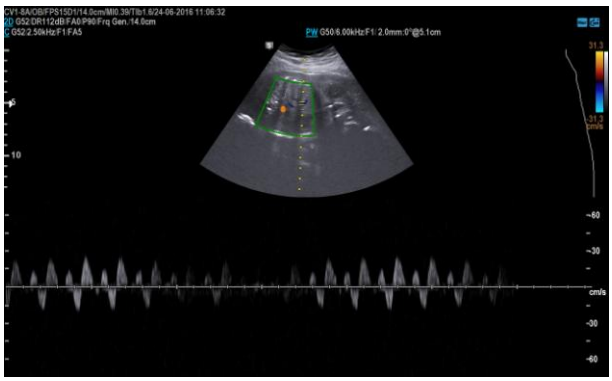


Фигура 10. PI под две стандартни (2 SD) отклонения за съответната гестационна възраст на MCA- brain sparing

Протокол за DV-(ductus venosus)

Идентифицира се чрез цветен Доплер в аксиална или сагитална равнина на корема на плода. При необходимост образът се увеличава. Обем на пробата от 2-5 мм, с таргет проксималната част на дуктус венозус. Ъгъл на инсонация е 0°, не се коригира. Филтъра е нисък, за да се избегнат артефактите от движение на стената на съда- 50 Hz. Регистрират се 3-5 вълнови криви със задължителна визуализация на а-вълната с добро качество при липса на фетални движения или дишане. За нормален кръвоток на дуктус венозус се приемат вълнови криви с налична а-вълна, а патологичен кръвоток е при липсваща или обратна а- вълна по време на предсърдна систола(**фиг.11,12**).





Фигури 11,12 - Нормален кръвоток на дуктус венозус и патологичен- обратна а-вълна на дуктус венозус

За целите на проучването и установяване на точна зависимост с алкално-киселинния статус при раждането антенаталните тестове- кардиотокографско мониториране на плода, ехография, артериален и венозен Доплер са направени максимално близо до раждането от 0- 3 дни преди раждането.

IV.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Статистически анализ

Анализ на честотите. Честотите на качествените белези са представени с брой и % пациентки, разделени в съответните групи и подгрупи. Различията в разпределението на честотите са доказани с тест на Пирсон (χ^2), а в случаите с честоти по-малки от 5 – с точен тест на Фишер (Fisher's exact test).

Дескриптивна статистика. Изчислени и представени таблично за всички количествени белези са най-важните извадъчни показатели: n – брой пациенти, min – минимална стойност в извадката, max – максимална стойност в извадката, $\bar{x}$ - средна аритметична, $s_{\bar{x}}$ - стандартна грешка на средната аритметична, SD – стандартно отклонение, Me – медиана.

Проверка за избор на вида тест – параметричен или непараметричен:

- Тест на Kolmogorov–Smirnov и Shapiro-Wilk за нормалност на разпределението.
- Тест на Fisher за еднаквост на дисперсиите.

Тестове за различие:

- t тест на Student – параметричен тест за сравнение на две независими извадки.
- *U* теста на Mann-Whitney – рангов тест за сравнение на две независими извадки.

Дисперсионен анализ:

- Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – параметрична техника за сравняване на средните на повече от две независими извадки.
- Тест на Kruskal-Wallis – рангов тест за сравняване на повече от две независими извадки.

Критерии за валидация на показатели от кардиотокографията, ехографията, артериалният и венозен Доплер при умерена и тежката асфиксия на плода. За всички показатели са изчислени стойностите и 95% доверителни интервали на:

- Специфичност,
- чувствителност,

- положителна предиктивна (PPV),
- отрицателна предиктивна стойност (NPV),
- Odd ratio (OR) и вероятност *p*

Ниво на значимост. При всички статистически анализи е избрано ниво на значимост $\alpha = 0{,}05$. За достоверни се считат резултатите, при които изчислената стойност $p \leq \alpha$.

Графичен анализ. За визуализация на данните са използвани кръгови, колонни, стълбовидни и точкови диаграми, графики тип „box plot“, представящи медианата и най-важните процентили (P_{25}, P_{75}, P_{10} и P_{90}) и тип „error bars”, показващи средните аритметични и стандартните отклонения.

Статистически програми. Използваните програми за статистическа обработка на данните и изработването на графики са SPSS Statistics 17.0, SigmaPlot for Windows 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

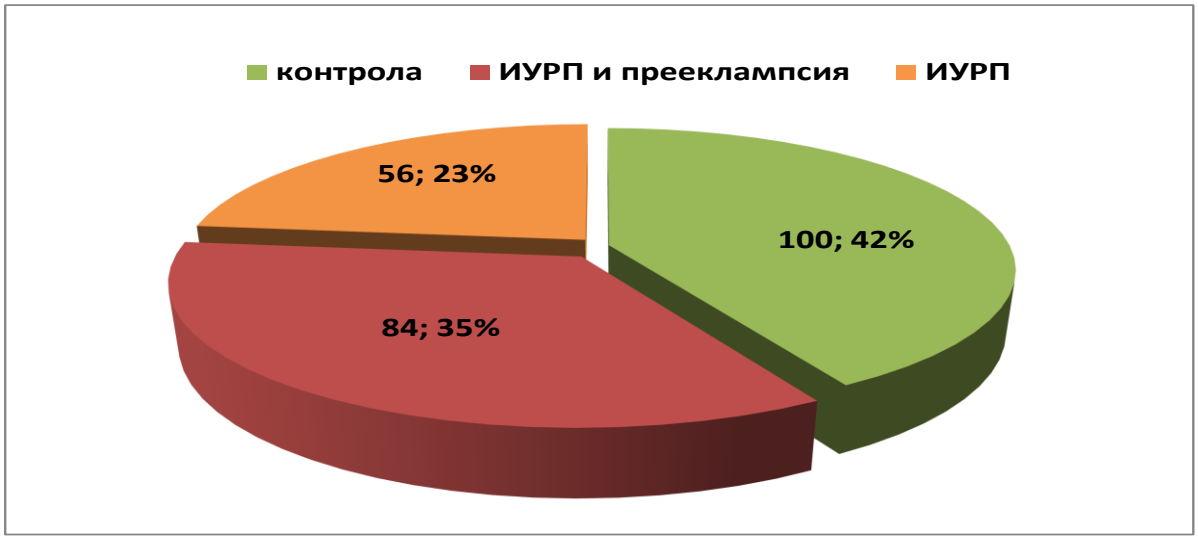
1. ОЦЕНКА НА ОСНОВНИТЕ ДЕМОГРАФСКИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАТО ФАКТОР В ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ.

Общо **764** са бременните, изследвани през този период, от които в проучването са включени **240** бременни, от тях:

- **140 бременности с интраутеринна ретардация**
- **100 бременности, здрави (контролна група)**
- **240 новородени**

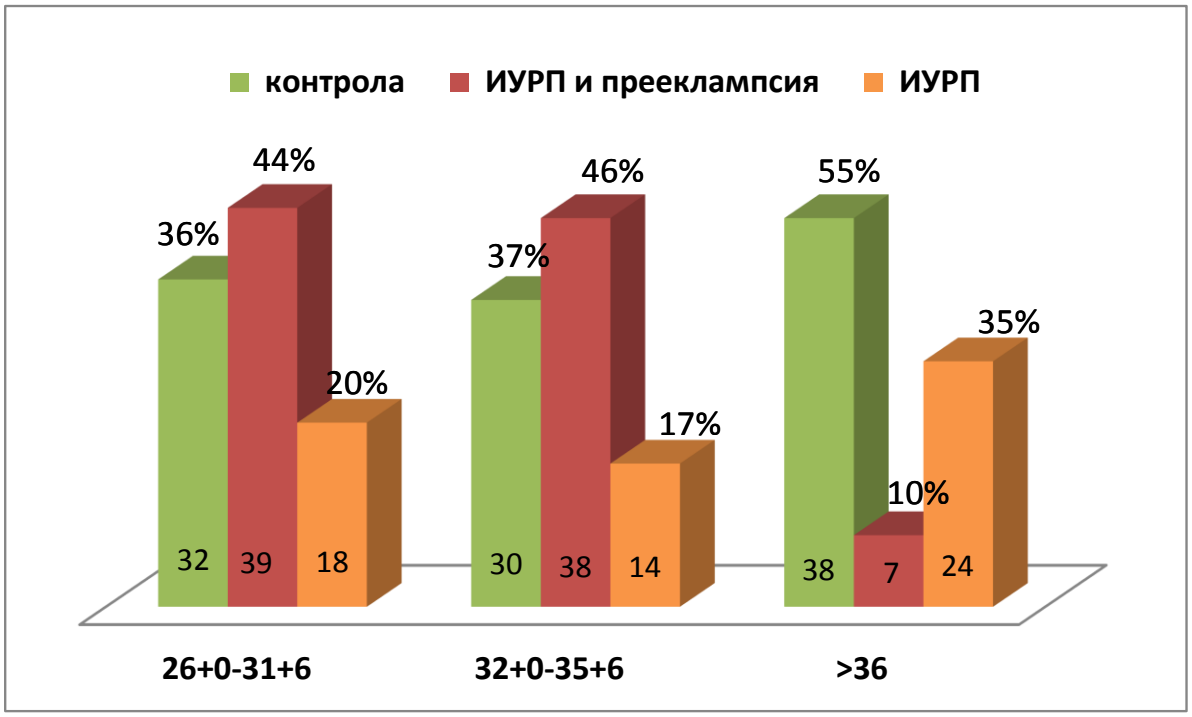
Бременностите с интраутеринна ретардация са разделени в две групи:

- **84 бременности с интраутеринна ретардация при преeклампсия (ИУРП и преeклампсия)**
- **56 бременности с интраутеринна ретардация в резултат на плацентарна недостатъчност (ИУРП)**



Фигура 1. Разпределение на броя пациентки в изследваните групи и контрола

Бременните с интраутеринна ретардация и контролната група са разделени в три групи по гестационна възраст **(26+0 - 31+6), (32+0 - 35+6), (>36) г.с., фиг.2**



Фигура 2. Разпределение по групи, според гестационната седмица

1.1. Резултати за демографски показатели в контролната група и групите с ИУРП

1.1.1. Възраст на изследваните пациентки

Таблица 1. Възраст на изследваните пациентки

Възраст							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	17	40	**29.1**	0.50	4.7	29
ИУРП и преeклампсия	84	17	44	**29.1**	0.65	6.0	29
ИУРП	56	20	44	**30.8**	0.76	5.7	31.5

На **табл.1** са представени данните за възраст на пациентките в трите групи. Средната възраст на изследваният контингент в контролната група е 29.1±4.7 години , в групата на (ИУРП и преeклампсия) е 29.1±6 години и в групата с ИУРП 30.8±5.7 години.

Възрастовото разпределение в групите не показва статистическа значимост *(P = 0.2103)* чрез анализа на Крускал-Уолис.

Таблица 2. Менархе на пациентките в изследваните групи

Менархе							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	12	16	**12.8**	0.10	0.9	13
ИУРП и преeклампсия	84	11	16	**13.1**	0.12	1.1	13
ИУРП	56	12	16	**13.1**	0.15	1.1	13

Таблица 3. Интервал на менструалния цикъл

Интервал							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	24	40	**28.6**	0.20	1.8	28
ИУРП и преeклампсия	84	20	40	**28.5**	0.31	2.8	28
ИУРП	56	21	38	**28.7**	0.38	2.8	28

Таблица 4. Продължителност на менструалното кървене

Продължителност							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	3	7	**4.6**	0.09	0.8	5
ИУРП и преeклампсия	84	3	7	**4.8**	0.10	0.9	5
ИУРП	56	3	7	**4.9**	0.15	1.1	5

1.1.2 Менархе, интервал и продължителност на менструалното кървене като фактори в изследваните групи

На **таблиците 2.3.4** са представени данните за менархе, интервал и продължителност на менструалното кървене при изследваните бременни. По отношение на настъпване на

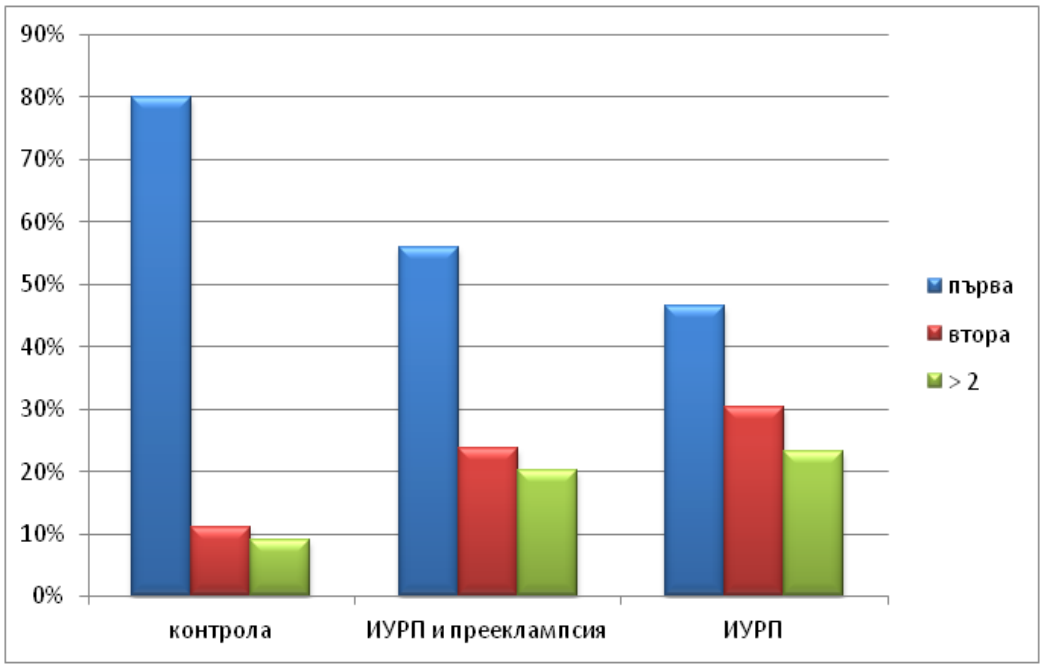
менархе средната възраст в контролната група е 12.8±0.9 години, в групата на (ИУРП и прееклампсия) е 13.1±1.1 години и в групата с ИУРП 13.1±1.1 години. По отношение на интервал на менструалния цикъл в контролната група е в рамките на 28.6±1.8 дни, в групата на (ИУРП и прееклампсия) е 28.5±2.8 дни и в групата с ИУРП 28.7±2.8 дни. Статистическия анализ на Крускал-Уолис не показа статистическа значимост по отношение на интервалът на менструалния цикъл при изследваните групи *(P=0.6475)*. Спрямо продължителност на менструалното кървене в контролната група е 4.6±0.8 дни, в групата на (ИУРП и прееклампсия) е 4.8±0.9 дни и в групата с ИУРП 4.9±1.1дни. Статистическия анализ на Крускал-Уолис показва липса на статистически значима разлика *(P=0.3533)*

ОБСЪЖДАНЕ: В друго проучването се установява по-ранно настъпване на менархе 13.26±0.12 в групата с ретардация в сравнение с контролната група 13.72±0.10 и по-продължителна менструация в рамките на 4.76±0.12 в групата на ретардация Иванов Б. [10]. Нашите данни не установиха статистическа значимост по отношение на менархе, интервал и продължителност на менструалното кървене при бременности усложнени с интраутеринна ретардация на плода.

1.1.3. Паритет на пациентките като фактор при изследваните групи

Таблица 5. Паритет на пациентките в изследваните групи

бременност	контрола		ИУРП и прееклампсия		ИУРП		χ^2	*P*
	брой	%	брой	%	брой	%		
1-ва бременност	80	80%	47	55.9%	26	46.4%	17.4	< 0.001
2-ра бременност	11	11%	20	23.8%	17	30.3%	7.8	0.0207
> 2	9	9%	17	20.2%	13	23.2%	5.7	0.0592



Фигура 3. Паритет на пациентките в изследваните групи

На **табл. 5** и **фиг. 3** са представени данните за париетет на пациентките в изследваните групи. В контролната група 80 (80%) пациентки са първа бременност, 11 (11%) пациентки втора бременност и 9 (9%) от пациентките имат повече от две бременности. В групата с (ИУРП и преeклампсия) 47 (56%) пациентки са първа бременност, 20 (23.8%) пациентки втора бременност и при 17 (20.2%) пациентки над 2 бременности. В групата на ИУРП 26 (46.4%) пациентки са първа бременност, 17 (30.4%) пациентки втора бременност и при 13 (23.2%) пациентки над 2 бременности.

Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) показва статистическа значима разлика в групите свързана с първа бременност (*P=0.0002*), при втора бременност (*P=0.0207*) и над 2 бременности (*P=0.0592*).

ОБСЪЖДАНЕ: В друго проучване с включени 329 бременни с интраутеринна ретардация на плода не се установява разлика в паритета на пациентките от статистическия анализ (X^2>0.05) Фръндева Б. [23]. Както и в проучването на Иванов Б. [10] не установяват статистическа значима разлика в броя на ражданията при ретардираните плодове (t=0.39, P=N.S.). В проучване на Wright D. et al.[321] се посочват първа бременност като фактор с умерен риск за развитие на преeклампсия и ИУРП. По литературни данни ИУРП се среща по-често при първескини. Анализът на нашите резултати също установява по-висока честота на ИУРП при първа бременност.

1.1.4. Наддаването на тегло като фактор при изследваните групи

Таблица 6. Наддаването на тегло на пациентките в групите по гестационна възраст

	26 г.с.	32 г.с.	36 г.с.
контрола	**9.8**	**11.4**	**15.2**
ИУРП и преeклампсия	**12.7**	**13.4**	**17.6**
ИУРП	**7.8**	**14.1**	**13.1**

Таблица 7. Наддаване на тегло на пациентките в групите в 26 гестационна седмица

Наддала ГС 26

	n	min	max	$\overline{x}$	$s_{\overline{x}}$	SD	Me
контрола	32	5	15	**9.8**	0.51	2.8	9
ИУРП и преeклампсия	39	3	29	**12.7**	0.90	5.6	11
ИУРП	18	5	13	**7.8**	0.46	2.0	8

Таблица 8. Наддаване на тегло на пациентките в групите в 32 гестационна седмица

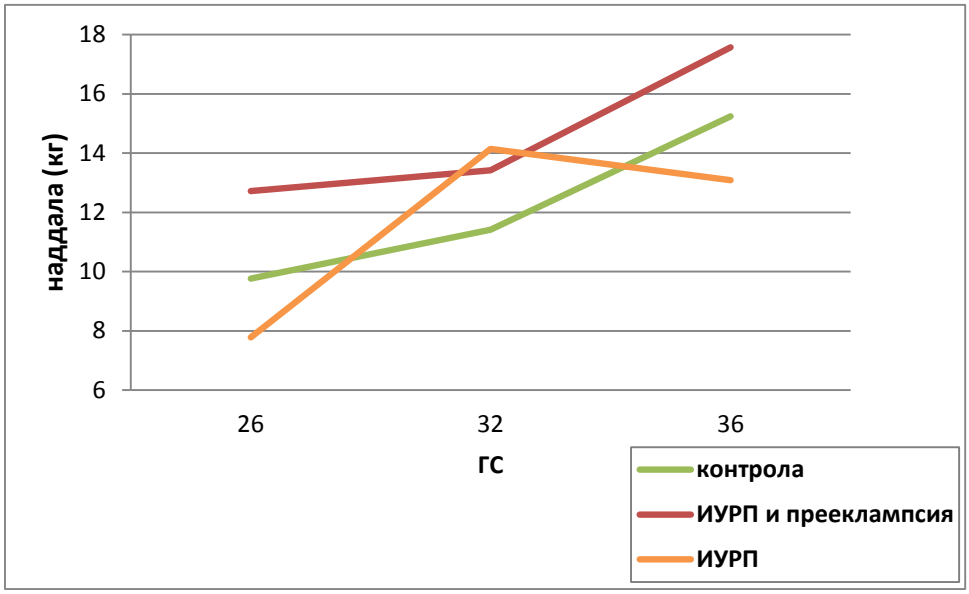
Наддала ГС 32

	n	min	max	$\overline{x}$	$s_{\overline{x}}$	SD	Me
контрола	30	4	20	**11.4**	0.78	3.7	11
ИУРП и преeклампсия	38	5	25	**13.4**	0.88	5.4	12
ИУРП	14	6	24	**14.1**	1.22	4.6	14

Таблица 9. Наддаване на тегло на пациентките в групите в 36 гестационна седмица

Наддала ГС 36

	n	min	max	$\overline{x}$	$s_{\overline{x}}$	SD	Me
контрола	38	8	24	**15.2**	0.69	3.9	15
ИУРП и преeклампсия	7	10	30	**17.6**	2.62	6.9	18
ИУРП	24	6	22	**13.1**	1.12	5.5	11



Фигура 4. Наддаване на тегло на пациентките в трите групи по гестационна възраст

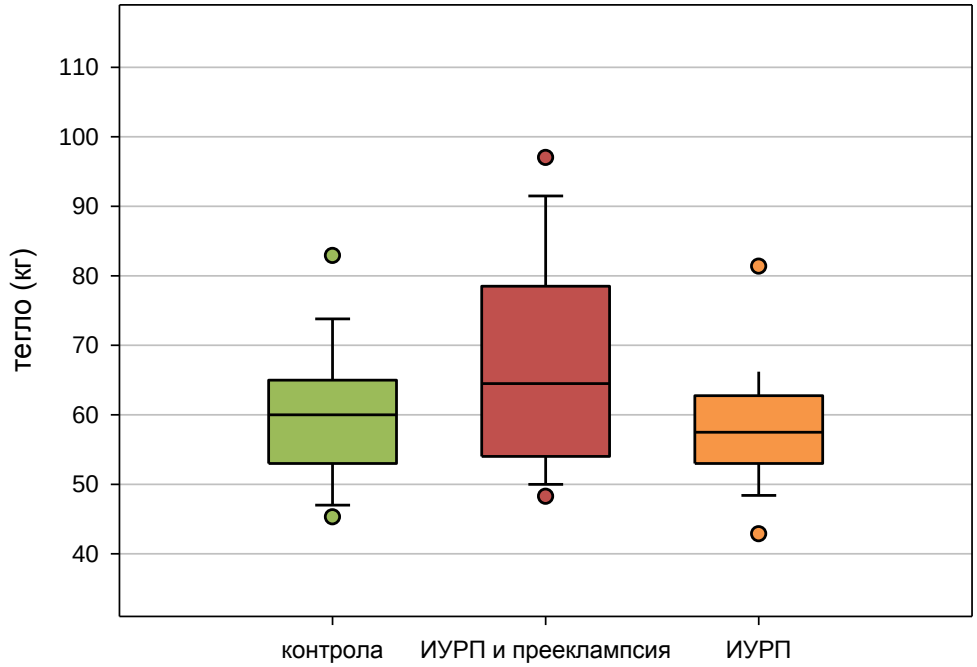
Наддаването на тегло при бременните с нормална бременност е в рамките на 9.8±2.8 кг в 26 г.с., 11.4±3.7 кг в 32 г.с. и 15.2±3.9 кг г.с. В групата с (ИУРП и преeклампсия) е 12.7±5.6 кг в 26 г.с., 13.4±5.4 кг в 32 г.с. и 17.6±6.9 кг в 36 г.с. В групата на ИУРП наддаването на тегло е в рамките на 7.8±2.0 кг в 26 г.с., 14.1±4.6 кг в 32 г.с. и 13.1±5.5 кг в 36 г.с. на **табл.6.7.8.9** и **фиг.4.** Статистическия анализ чрез теста на Dann показва статистическа значима разлика между групите на (ИУРП и преекламсия) и (ИУРП).

1.1.5. Тегло на бременните като фактор при изследваните групи

Таблица 10. Тегло на пациентките в изследваните групите

тегло							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	40	89	**60.2**	1.10	10.1	60
ИУРП и преeклампсия	84	40	119	**67.3**	1.76	16.1	64.5
ИУРП	56	40	90	**58.2**	1.25	9.3	57.5

На **табл.10** са представени данни за теглото на бременните в трите групи. Установихме за контролната група тегло 60.2±10.1 кг, в групата с (ИУРП и прееклампсия) 67.3±16.1 кг, а в групата с ИУРП 58.2±9.3 кг.



Фигура 5. Тегло на пациентките в изследваните групи

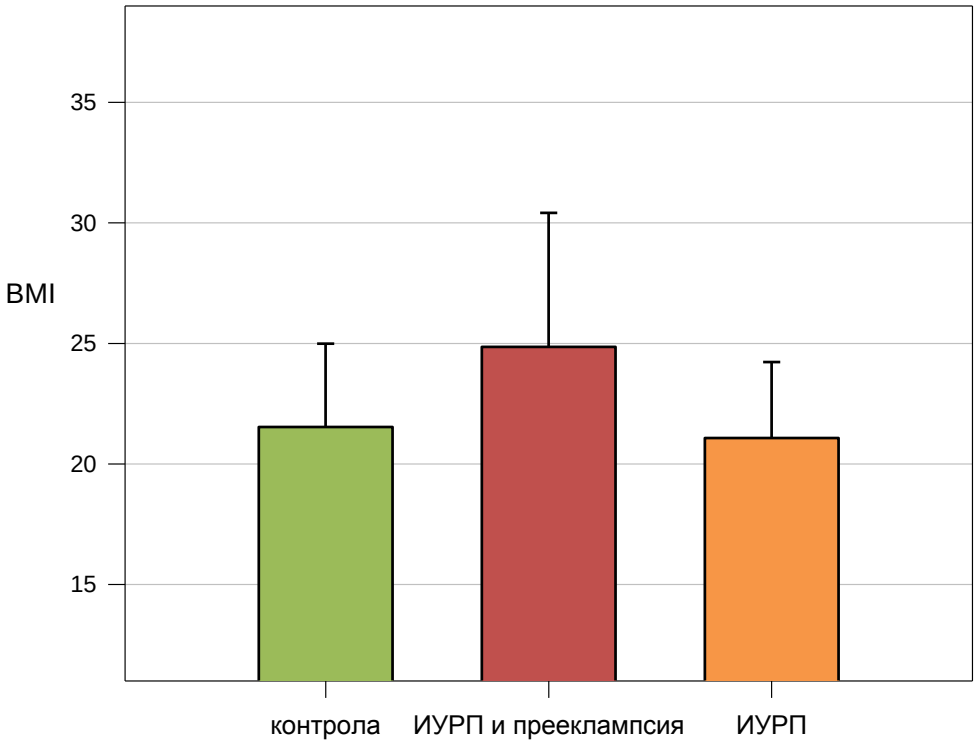
На **фиг. 5** графично са представени трите групи.

Статистическия анализ на Крускал-Уолис($P=0.001$) и Post-hoch тестът на Dann показаха статистически значима разлика между групите на (ИУРП и прееклампсия) и контрола, както и между групите на (ИУРП и прееклампсия) и ИУРП ($P<0.05$).

1.1.6. BMI (body mass index) като фактор при изследваните групи

Таблица 11. BMI(body mass index) при пациентките в трите групи

BMI(body mass index)							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	14.7	31.2	**21.5**	0.38	3.5	21.0
ИУРП и прееклампсия	84	17.0	41.5	**24.9**	0.61	5.6	23.1
ИУРП	56	15.1	31.9	**21.1**	0.43	3.2	20.8



Фигура 6. BMI на изследваните пациентки в групите

На **табл.11 и фиг.6** представяме данни за изследване на BMI(body mass index) и установихме в контролната група BMI 21.5±3.5, в групата с (ИУРП и преeклампсия) BMI 24.9±5.6, в групата с ИУРП BMI 21.1±3.2. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P=0.0001*) и Post-hoch тестът на Dann показва статистически значима разлика между групите на (ИУРП и преeклампсия) и контролната група и между групите на (ИУРП и преeклампсия) и ИУРП ($P<0.05$).

ОБСЪЖДАНЕ: Резултатите в настоящото проучване при бременности усложнени с интраутеринна ретардация и разпределението на бременните в три групи показва статистическа значимост по отношение на наддаване на тегло, теглото и BMI на пациентките. Наддаване на теглото по време на бременността, по-високо тегло и по-висок BMI се установи в групата на (ИУРП и преeклампсия) в сравнение с контролната група и групата с ИУРП. В друго проучване се установява, че по-големият BMI в началото на бременността се свързва с по-голям риск от развитие на преeклампсия Стойкова В. [22]. В настоящото проучване в групата с ИУРП при плацентарна недостатъчност наддаване на тегло показва линеен ход до 32 г.с., след което показва

тенденция за спад. Пациентките в тази група наддават по-малко на тегло по време на бременността в сравнение с контролната група.

1.1.7. Ръст на пациентките като фактор в изследваните групи

Таблица 11. Ръст на пациентките в изследваните групи

ръст							
	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
контрола	100	153	180	**167.2**	0.61	5.6	168
ИУРП и преeклампсия	84	150	186	**164.2**	0.73	6.7	164
ИУРП	56	150	181	166.1	0.83	6.1	165

На **табл.11** представяме данните за ръст на пациентките в изследваните групи, съответно за бременните в контролната група се установи ръст 167.2±5.6 см, в групата с (ИУРП и преeклампсия) е 164.2±6.7 см и в групата с ИУРП 166.1±6.1 см. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P=0.0013*) и Post-hoch тестът на Dann показва статистически значима разлика между групите на контролата и групата на (ИУРП и преeклампсия) (*P*<0.05).

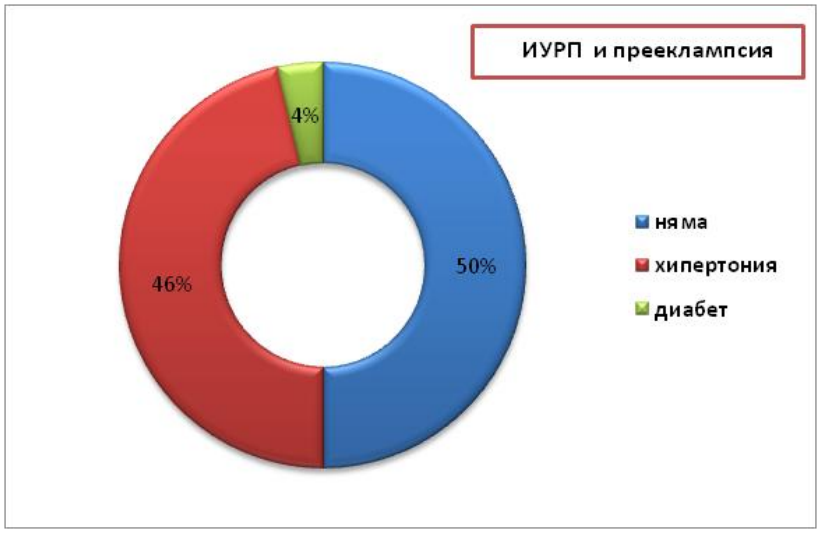
1.1.8. Фамилна обремененост на пациентките като фактор при изследваните групи

Таблица 12. Фамилна обремененост на пациентките в изследваните групи

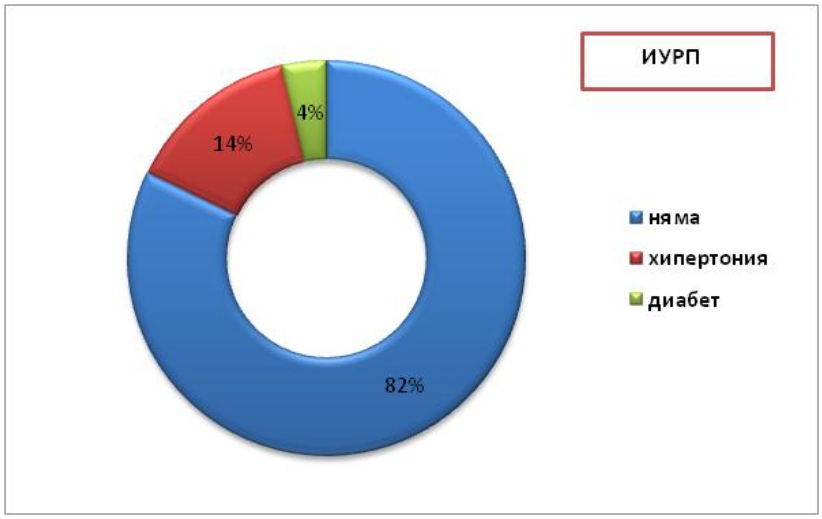
фамилна обремененост	ИУРП и преeклампсия		ИУРП		χ^2	*P*
	брой	%	брой	%		
няма	42	50.0%	46	82.1%	13.5	< 0.001
хипертония	39	**46.4%**	8	**14.2%**	14.2	< 0.001
диабет	3	3.5%	2	3.5%	0.2	0.642

На **табл.12** представяме данните за фамилна обремененост на пациентките в двете групи. Установихме в групата на (ИУРП и преeклампсия) при 42 (50%) бременни липса на фамилна обремененост, при 39 (46.4%) бременни наличие на хипертония при родителите и при 3 (3.5%) бременни наличие на диабет при родителите. В групата с

ИУРП установихме при 46 (82.1%) бременни липса на фамилна обремененост, при 8 (14.2%) бременни наличие на хипертония при родителите и само при 2 (3.5%) от бременните в тази група се установи наличие на диабет при родителите.



Фигура 7. Фамилна обремененост на пациентките в групата на ИУРП и преeклампсия



Фигура 8. Фамилна обремененост на пациентките в групата на ИУРП

На **фиг. 7 и 8** са представени графично данните за фамилна обременненост на пациентките в групите. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.0002*) показва статистическа значима

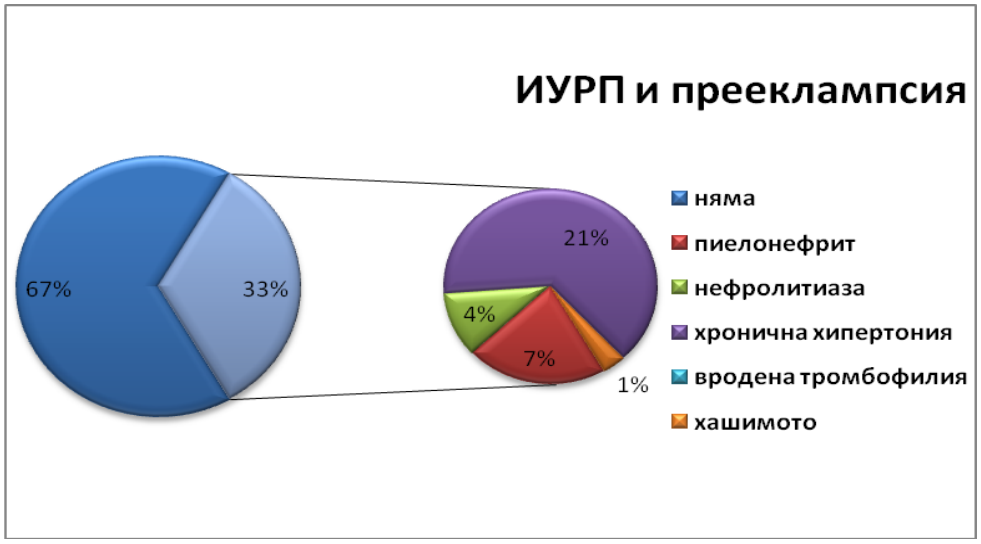
разлика в групите свързана с наличие на хипертония като фамилна обремененост в групата с (ИУРП и преeклампсия) спрямо групата на ИУРП (P<0.05).

ОБСЪЖДАНЕ: Наличието на фамилна анамнеза води до три-и петкратно повишаване на риска от развитие на преeклампсия Duckitt K. et al. [114], Nilsson E. et al. [243] и ИУРП La Batide-Alanore A. et al. [194]. Анализът на нашите резултати установи, че при бременности усложнени с ретардация на плода с най-висок риск от анамнестичните данни, включващи фамилна анамнеза са артериалната хипертония и наличие на диабет при родителите.

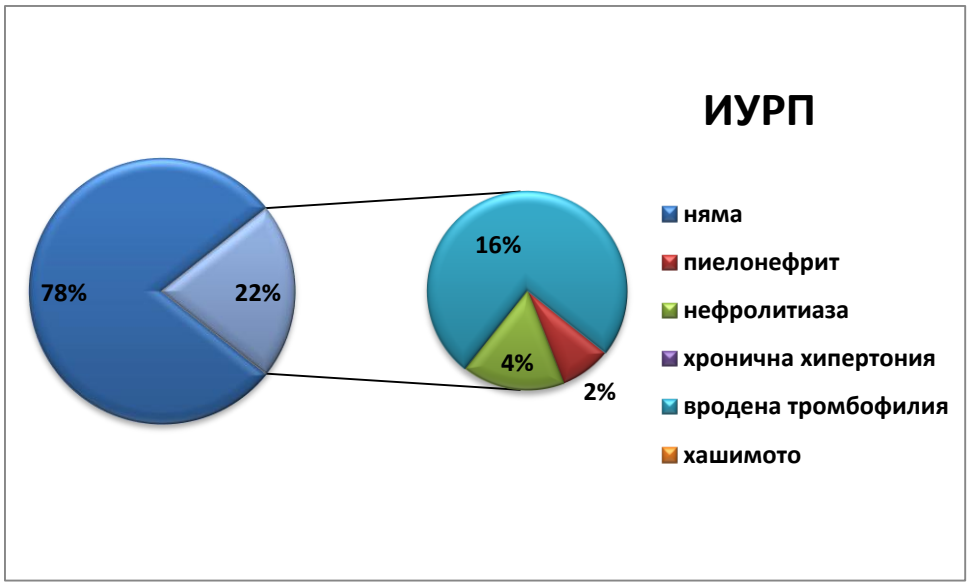
1.1.9. Минали заболявания при пациентките като фактор в изследваните групи

Таблица 13. Минали заболявания при пациентките в изследваните групи

минали заболявания	ИУРП и преeклампсия		ИУРП	
	брой	%	брой	%
няма	56	66.7%	44	78.6%
пиелонефрит	6	7.1%	1	1.8%
нефролитиаза	3	3.6%	2	3.6%
хронична хипертония	18	21.4%	0	0 %
вродена тромбофилия	0	0%	9	16.1%
хашимото	1	1.2%	0	0%



Фигура 9. Минали заболявания при пациентки с ИУРП и преeклампсия



Фигура 10. Минали заболявания при пациентките с ИУРП

На **табл.13** и **фиг.9, 10** представяме данните за минали заболявания при пациентките в двете групи. В групата на (ИУРП и прееклампсия) 56 (66.7%) бременни не съобщават за минали заболявания, при 6 (7.1%) бременни се установи пиелонефрит, при 3 (3.6%) бременни нефролитиаза, при 18 (21.4%) хронична хипертония, при 1(1.2 %) бременна тиреоидит на Хашимото. В групата с ИУРП 44 (78.6%) от бременните не съобщават за минали заболявания, само при 1(1.8%) бременна се установи пиелонефрит, при 2 (3.6%) нефролитиаза и вродена тромбофилия при 9 (16.1%) от бременните. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.1814*) не показват статистически различия в групите с ИУРП по отношение на липса на минали заболявания. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.3035*) не установява статистически различия за наличие на пиелонефрит в групите с ИУРП. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.0021*) показва достоверни различие за наличие на хронична хипертония при пациентките в групата с (ИУРП и прееклампсия) в сравнение с групата на ИУРП.

ОБСЪЖДАНЕ: Редица автори посочват по-висок риск при наличие на артериална хипертония за развитие на прееклампсия в сравнение с общата популация. Barton J. [47] установява, че пациентките с хронична хипертония имат 25% честота на присадена прееклампсия. Анализът на получените от нас резултати показва, че в групата на

(ИУРП и прееклампсия) с най-висока честота от придружаващи заболявания е артериалната хипертония. В групата с ИУРП в настоящото проучване от придружаващите заболявания с най-висока честота е вродената тромбофилия. Колева Р. [12] установява в българската популация мутации в гена на фактор V Leiden в 11.3% от бременните с хабитуални аборти или ИУРП в сравнение с честота от 5.63% в общата популация. Николова Д. [19] установява при бременни с изолирана ИУРП честота на протромбинова мутация в 10.7% в сравнение с 3.9% в контролна българска група. Носители на тези мутации са с 2.5-3 пъти по-висок риск за развитие на акушерски усложнения- хабитуални аборти, изолирана ИУРП, прееклампсия, мъртвораждане. Коагулационните разстройства като тромбофилия е рисков фактор за плацентарна дисфукция по литературни данни.

1.1.10. Наличие на отоци при бременните

Таблица 14. Наличие на отоци при пациентките в изследваните групи

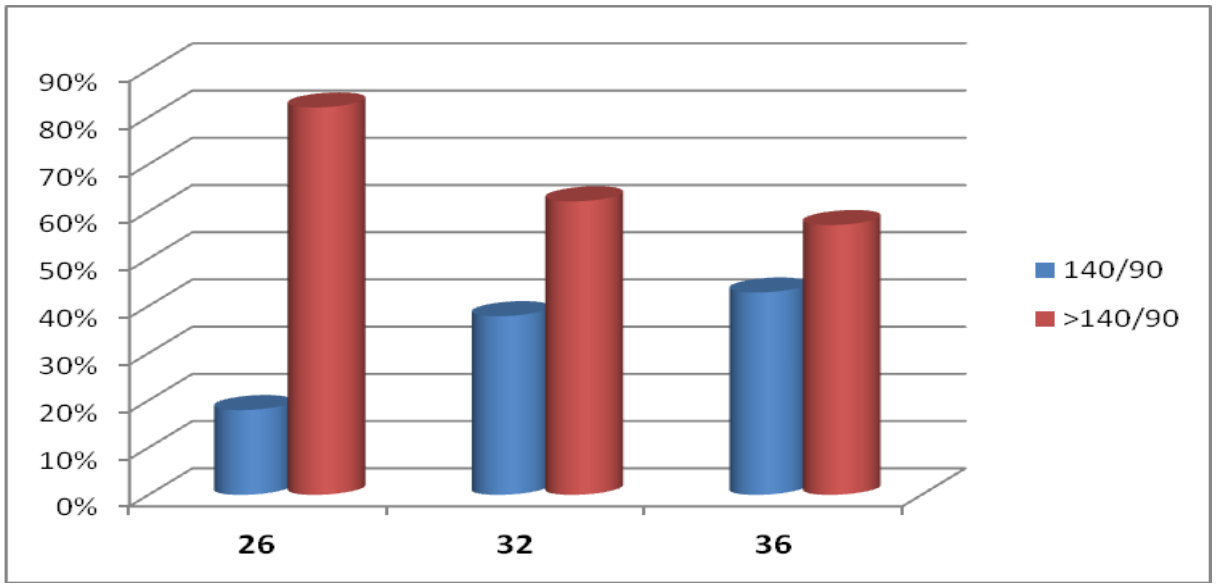
отоци	**контрола**		**ИУРП и прееклампсия**		**ИУРП**		χ^2	*P*
	брой	%	брой	%	брой	%		
не	100	100%	13	15.4%	54	96.4%	120.5	< 0.001
да	0	0%	**71**	**84.5%**	2	3.5%		

На **табл.14** са представени данните за наличие на отоци при бременните в изследваните групи. В групата с (ИУРП и прееклампсия) се установи наличие на отоци при 71 (84.5%) бременни и липса при 13 (15.4%) бременни. В групата с ИУРП отоци липсват при 54 (96.4%) бремени и са налични само при 2 (3.5%) бременни. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.001*) показва статистическа значима разлика между контролата и групата на (ИУРП и прееклампсия) (*P*<0.05).

1.1.11. Стойности на кръвното налягане в групата с ИУРП и прееклампсия по гестационни седмици

Таблица 15. Стойности на кръвното налягане в групата с ИУРП и прееклампсия по гестационни седмици

кръвно налягане	ИУРП и прееклампсия			
	140/90 mmHg		> 140/90 mmHg	
г.с.	брой	%	брой	%
26+0-31+6	7	17.9%	32	82.1%
32+0-35+6	14	37.8%	23	62.2%
>36	3	42.9%	4	57.1%



Фигура 11. Стойности на кръвното налягане в групата с ИУРП и прееклампсия

На **табл.15** и **фиг.11** представяме стойностите на кръвното налягане 140/90 mmHg и >140/90 mmHg в групата с (ИУРП и прееклампсия). При сравняване на групите пациентки със стойности на кръвно налягане 140/90 mmHg и >140/90 mmHg разпределени по гестационни седмици установявихме 32 (82.1%) пациентки със стойности на кръвно налягане >140/90 mmHg и 7 (17.9%) пациентки със стойности 140/90 mmHg в (26+0-31+6 г.с.). В (32+0-35+6 г.с.) при 23 (62.2%) пациентки установихме стойности на кръвнота налягане >140/90 mmHg и при 14 (37.8%) пациентки стойности 140/90 mmHg, при бременните над 36 г.с. при 4 (57.1%) от пациентките установихме стойности на кръвно налягане > 140/90 mmHg и при 3 (42.9%) пациентки 140/90 mmHg.

Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.0927*) показва статистическа значима разлика в стойности на кръвното налягане >140/90 mmHg между 26 г.с. и 32 г.с. (*P*<0.05).

ОБСЪЖДАНЕ: Нашите резултати показват по-голям брой пациентки с установени високи стойности на кръвното налягане над 140/90 mmHg в по-ранен гестационен срок 26-32 г.с., в сравнение с по-късните гестационни срокове, което е свързано с развитие на тежка преeклампсия при тези пациентки и увеличен риск както за бременните жени, така и за плода. Определяне на връзката между първи триместър и развитие на преeклампсия е от значение за определяне на прагове на кръвното налягане като част от превантивния персонализиран подход при тези бременни. Пациентки с нормален изход имат систолно кръвно налягане 115-120 mmHg и диастолно 65-75 mmHg в първи триместър. Установена е връзка между диастолно кръвно налягане над 80 mmHg и раждане на ретардирани плодове и по-висока перинатална заболеваемост и смъртност. Проучванията посочват, че високото кръвно налягане може да увреди плацентарните съдове и тежестта на хипертонията е преобладаващ рисков фактор за ретардация на плода.

Въз основа на получените резултати от демографските показатели при бременности усложнени с интраутеринна ретардация могат да се направят следните **заключения:**

- **първа бременност е рисков фактор за интраутеринна ретардация на плода**
- **наддаване на тегло при бременни с ретардация в резултат на плацентарна недостатъчност показва тендеция за линеен растеж до 32 г.с, след която тази тенденция намалява до раждане**
- **по-високо тегло, по-висок BMI в групата бременни с ИУРП и преeклампсия в сравнение с контролната група и групата с ИУРП**
- **по-високи стойности на кръвното налягане >140/90 mmHg в по-ранните срокове 26-32 г.с. в групата с ИУРП и преeклампсия**

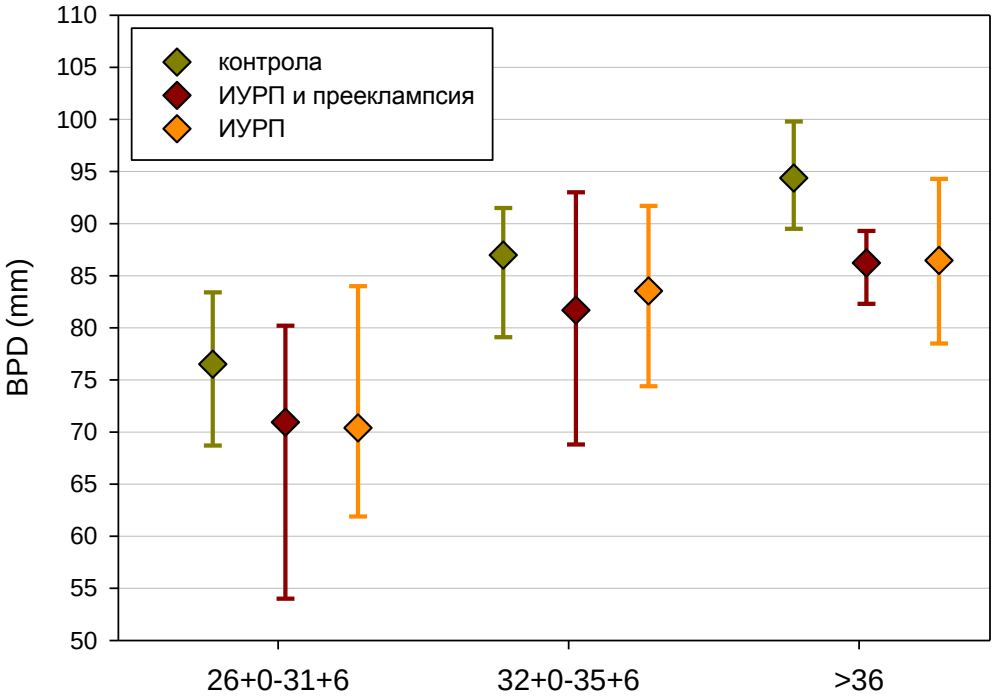
2. Резултати за ехографски показатели в контролната група и двете изследвани групи бременности с ИУРП

2.1. Биометрични показатели в изследваните групи по гестационни седмици

При 240 пациентки с едноплодна бременност включени в проучването е извършено ехографско изследване. Изключени са пациентки с многоплодна бременност, както и плодове с установени конгенитални аномалии или повишен риск от биохимичен скрининг за хромозомни заболявания. При ехографското изследване се измерват следните биометрични показатели- BPD/бипариетален диаметър/, HC/обиколка на глава/, AC/обиколка на корема/, FL/дължина на фемура/, AFI/индекс на околоплодна течност/, EFW/измерено тегло на плода по формула на Hadlock 2/. Всички измервания са съпоставени със съответната гестационна седмица на плода, разделени в три групи - {26+0-31+6}, {32+0-35+6}, {>36}.

Таблица 16. Ехографски показатели- BPD /бипариетален диаметър/ в контролната група и групите с ИУРП по гестационни седмици

ГС	групи	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
26+0-31+6	**контрола**	32	68.7	83.4	76.5	0.7	3.7	**77.0**
	ИУРП и преeклампсия	39	54.0	80.2	70.9	0.9	5.7	**70.5**
	ИУРП	18	61.9	84.0	70.4	1.5	6.5	**68.9**
32+0-35+6	**контрола**	30	79.1	91.5	87.0	0.6	3.2	**87.7**
	ИУРП и преeклампсия	38	68.8	93.0	81.7	0.9	5.4	**82.9**
	ИУРП	14	74.4	91.7	83.5	1.4	5.2	**83.3**
>36	**контрола**	38	89.5	99.8	94.4	0.4	2.8	**94.2**
	ИУРП и преeклампсия	7	82.3	89.3	86.2	0.9	2.3	**86.0**
	ИУРП	24	78.5	94.3	86.5	0.9	4.3	**86.6**

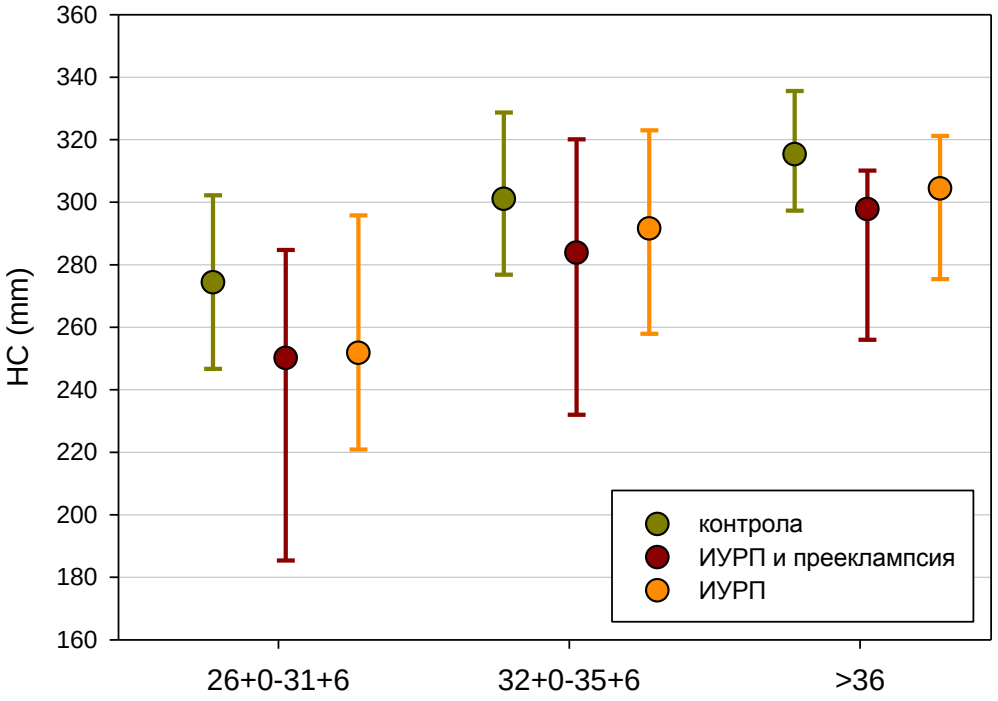


Фигура 12. Средни стойности и граници на вариране на BPD в групите по гестационен срок

На табл.16 и **фиг.12** са представени данните за BPD /бипариетален диаметър/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за BPD в контролната група за {26+0-31+6 г.с.} са 77 мм, в групата (ИУРП и преeклампсия) 70.5 мм, в групата с ИУРП 68.9 мм. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 87.7 мм, 82.9 мм, 83.3 мм и за {< 36 г.с.} средните стойности на BPD са 94.2 мм, 86 мм, 86.6 мм. Статистическия анализ ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

Таблица 17. Ехографски показатели- НС /обиколка на глава/ в контролната група и групите с ИУРП по гестационни седмици

ГС	групи	n	min	max	$\bar{X}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
26+0-31+6	контрола	32	246.7	302.2	274.4	2.6	15.0	**274.4**
	ИУРП и преeклампсия	39	185.4	284.7	250.1	3.3	20.9	**247.8**
	ИУРП	18	220.9	295.8	251.8	4.5	19.1	**252.0**
32+0-35+6	контрола	30	276.8	328.7	301.0	2.2	11.9	**300.9**
	ИУРП и преeклампсия	38	232.0	320.1	283.8	2.7	16.7	**285.4**
	ИУРП	14	257.9	323.0	291.6	5.9	21.9	**288.0**
>36	контрола	38	297.3	335.6	315.3	1.7	10.2	**316.7**
	ИУРП и преeклампсия	7	256.0	310.1	297.8	7.0	18.6	**304.1**
	ИУРП	24	275.4	321.2	304.4	2.7	12.7	**303.9**



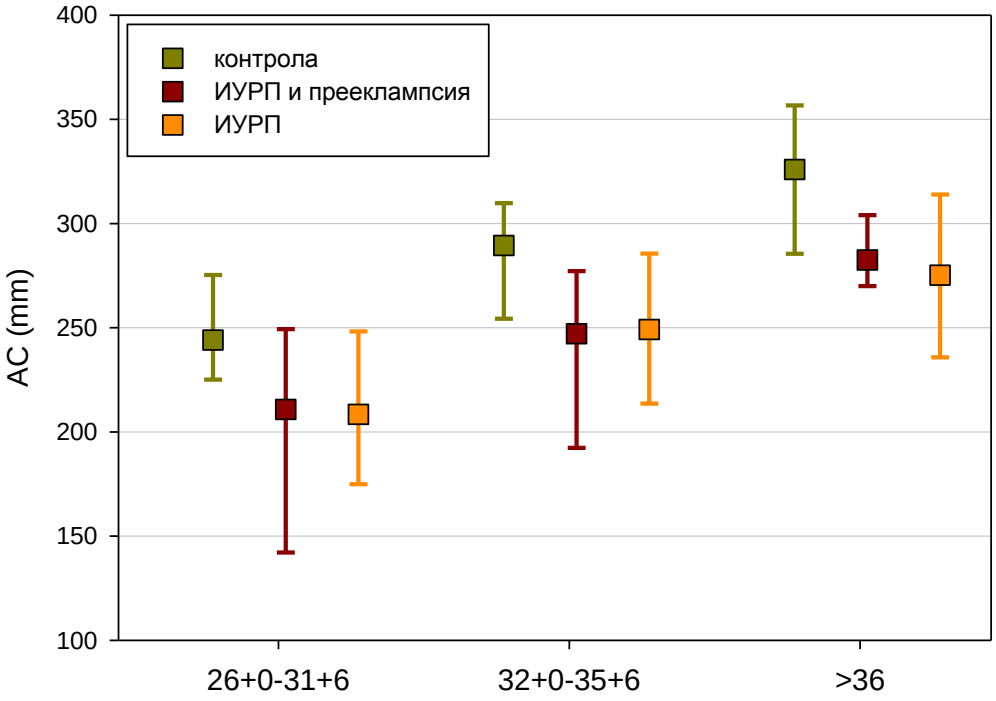
Фигура 13. Средни стойности и граници на вариране на НС /обиколка на главата/ в групите по гестационен срок

На **табл.17** и **фиг. 13** са представени данните за НС /обиколка на главата/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за НС в контролната група за {26+0-31+6 г.с.} е 274.4 мм, в групата (ИУРП и преeклампсия) 247.8 мм, в групата с ИУРП 252 мм. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 300.9 мм, 285.4 мм, 288 мм и за {< 36 г.с.} средните стойности на НС 316.7 мм, 304.1 мм, 303.9 мм. Статистическия анализ

ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

Таблица 18. Ехографски показатели- АС /обиколка на корема/ в контролната група и групите с ИУРП по гестационни седмици

ГС	групи	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
26+0-31+6	**контрола**	32	225.1	275.3	244.1	2.3	13.0	**246.0**
	ИУРП и преeклампсия	39	142.1	249.3	210.8	3.5	21.9	**212.2**
	ИУРП	18	174.9	248.2	208.4	4.3	18.2	**205.7**
32+0-35+6	**контрола**	30	254.3	309.8	289.4	2.3	12.8	**288.3**
	ИУРП и преeклампсия	38	192.3	277.2	247.1	3.0	18.0	**246.1**
	ИУРП	14	213.6	285.6	249.2	5.5	20.4	**249.8**
>36	**контрола**	38	285.5	356.7	326.0	2.6	16.3	**326.4**
	ИУРП и преeклампсия	7	270.0	304.0	282.5	4.9	13.0	**278.9**
	ИУРП	24	235.8	313.9	275.2	3.8	18.0	**278.2**



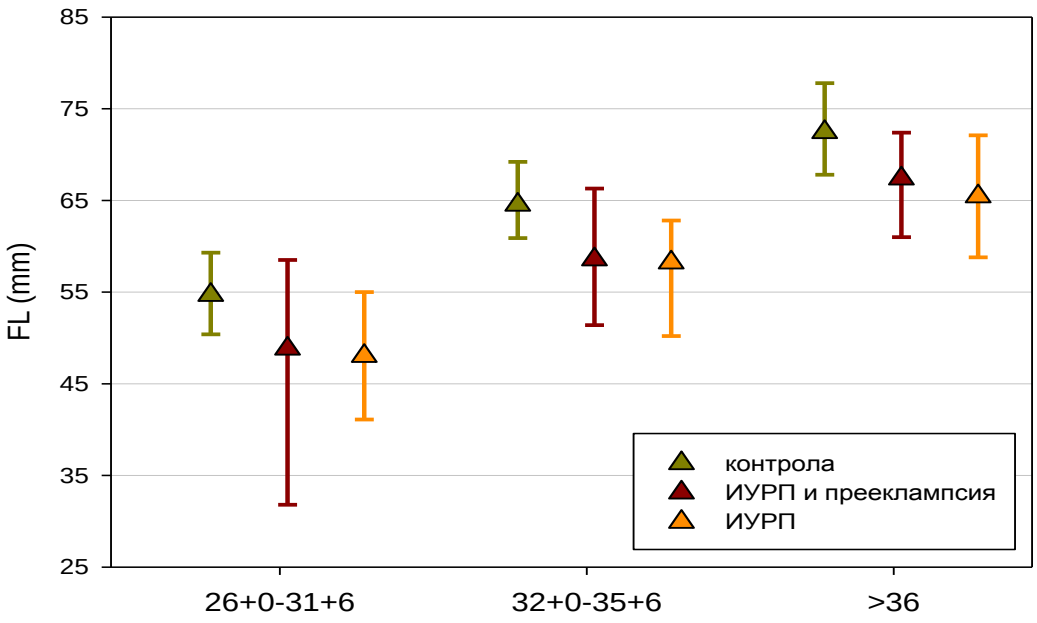
Фигура 14. Средни стойности и граници на вариране на АС /обиколка на корема/ в групите по гестационен срок

На табл.18 и **фиг.14** са представени данните за АС /обиколка на корема/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за АС в контролната група за

{26+0-31+6 г.с.} са 246 мм, в групата (ИУРП и преeклампсия) 212.2 мм, в групата с ИУРП 205.7 мм. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 288.3 мм, 246.1 мм, 249.8 мм и за {< 36 г.с.} средните стойности на АС са 326.4 мм, 278.9 мм, 278.2 мм. Статистическия анализ ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

Таблица 19. Ехографски показатели- FL /дължина на фемура/ в контролната група и групите с ИУРП по гестационни седмици

ГС	групи	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
26+0-31+6	контрола	32	50.4	59.3	54.7	0.5	2.6	**55.3**
	ИУРП и преeклампсия	39	31.8	58.5	48.8	0.9	5.8	**48.8**
	ИУРП	18	41.1	55.0	48.0	1.0	4.1	**48.8**
32+0-35+6	контрола	30	60.9	69.2	64.5	0.4	2.3	**64.1**
	ИУРП и преeклампсия	38	51.4	66.3	58.6	0.6	3.8	**58.8**
	ИУРП	14	50.2	62.8	58.2	1.0	3.6	**58.6**
>36	контрола	38	67.8	77.8	72.4	0.4	2.4	**72.4**
	ИУРП и преeклампсия	7	61.0	72.4	67.4	1.5	4.0	**67.1**
	ИУРП	24	58.8	72.1	65.4	0.6	3.1	**65.6**

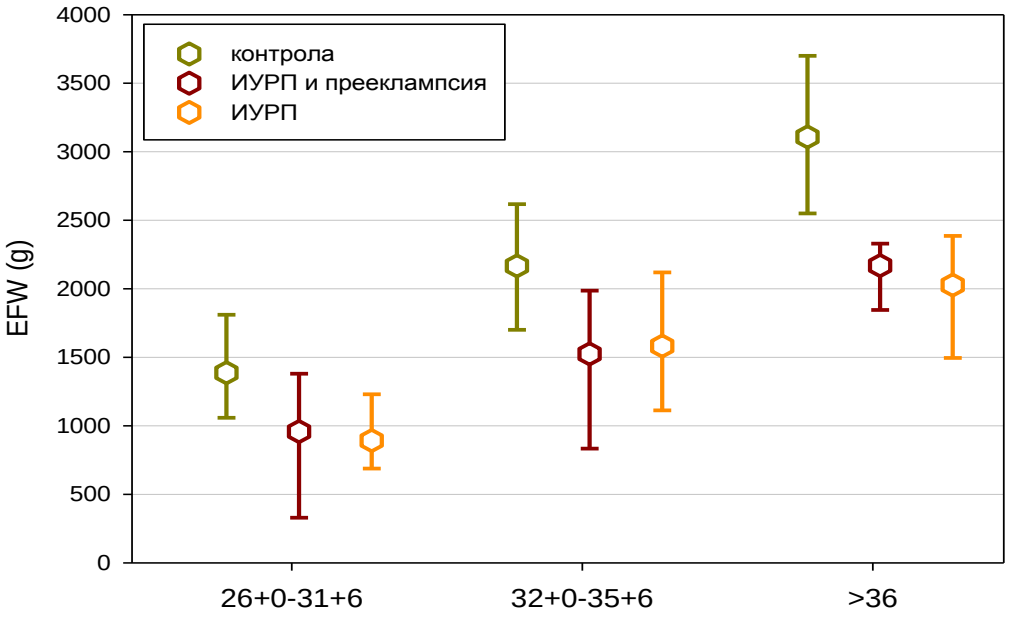


Фигура 15. Средни стойности и граници на вариране на FL /дължина на фемура/ в групите по гестационен срок

На табл.18 и **фиг.15** са представени данните за FL /дължина на фемура/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за FL в контролната група за {26+0-31+6 г.с.} са 55.3 мм, в групата (ИУРП и преeклампсия) 48.8 мм, в групата с ИУРП 48.8 мм. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 64.1 мм, 58.8 мм, 58.6 мм и за {< 36 г.с.} средните стойности на FL са 72.4 мм, 67.1 мм, 65.6 мм. Статистическия анализ ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

Таблица 20. Ехографски показатели- EFW /очаквано тегло на плода при раждане/ в контролната група и групите с ИУРП по гестационни седмици

ГС	групи	n	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
26+0-31+6	контрола	32	1058	1810	1387.4	37.5	212.1	**1343**
	ИУРП и преeклампсия	39	329	1380	957.5	36.6	228.5	**983**
	ИУРП	18	688	1230	892.2	39.7	163.6	**838**
32+0-35+6	контрола	30	1701	2617	2166.7	44.4	242.9	**2096**
	ИУРП и преeклампсия	38	834	1986	1525.0	49.0	302.3	**1491**
	ИУРП	14	1113	2120	1582.3	80.6	301.4	**1643**
>36	контрола	38	2550	3700	3109.1	51.7	318.5	**3098**
	ИУРП и преeклампсия	7	1845	2330	2169.0	70.3	186.1	**2226**
	ИУРП	24	1495	2386	2026.9	53.4	250.6	**2108**



Фигура 16. **Средни стойности и граници на вариране на EFW /очаквано тегло на плода при раждане/ в групите по гестационен срок**

На табл.20 и **фиг.16** са представени данните за EFW /очаквано тегло на плода при раждане/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за EFW в контролната група за {26+0-31+6 г.с.} са 1343 грама, в групата (ИУРП и прееклампсия) 983 грама, в групата с ИУРП 838 грама. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 2096 грама, 1491 грама, 1643 грама и за {< 36 г.с.} средните стойности на EFW са 3098 грама, 2226 грама, 2108 грама. Статистическия анализ ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

Спрямо използваните от нас номограми за АС в групата с (ИУРП и прееклампсия) в {26+0-31+6 г.с.} от 39 (46.2%) плодове установихме АС на 5^{ти} персентил в 37 (94.8%) плодове и на 10^{ти} персентил в 2 (5.2%), в {32+0-35+6 г.с.} от 38 (45.2%) плодове установихме АС на 5^{ти} персентил в 35 (92.1%) плодове и на 10^{ти} персентил в 3 (7.9%) , в {>36 г.с.} от 7 (8.6%) плодове установихме АС в 7 (100%) на 10^{ти} персентил. В групата с ИУРП в {26+0- 31+6 г.с.} от 18 (32.1%) плодове установихме АС на 5^{ти} персентил в 16 (88.9%) и 2 (11.1%) на 10^{ти} персентил, в {32+0-35+6 г.с. } от 14 (25%) плодове АС на 5^{ти} персентил в 12 (85.7%) плодове и на 10^{ти} персентил в 2 (14.3%), в {>36 г.с.} от 24 (42.9%) плодове АС на 5^{ти} персентил в 22 (95.7%) и на 10^{ти} персентил в 1 (4.3%) плодове. Общо за групата ИУРП АС на 5^{ти} персентил установихме при 122 (87.1%) плодове и АС на 10^{ти} персентил при 18 (12.9%) плодове. От измерените стойности на АС на 10^{ти} персентил установихме 5 фалшиво положителни резултати. За АС **(табл.21)** установихме чувствителност 100% специфичност 95.2%, положителна предиктивна стойност 96.4%, отрицателна предиктивна стойност 100% OR 4951, *P<0.0001* за раждане на плод с тегло под 10 ^{ти} персентил.

Таблица 21. Резултати за АС/абдоминална циркумференция/

	sensitivity	specificity	PPV	NPV	OR	P
	100.0	**95.2**	**96.4**	**100.0**	**4951**	**< 0.0001**
CL1	97.3	89.2	92.0			
CL2	100.0	98.4	98.5			

Спрямо използваните от нас номограми за EFW в групата с (ИУРП и прееклампсия) в {26+0- 31+6 г.с.} от 39 (46.2%) плодове установихме EFW на 3^{ти} персентил в 33 (84.6%)

плодове и на 10ти персентил в 6 (15.4%), в {32+0-35+6 г.с.} от 38 (45.2%) плодове установихме EFW на 3ти персентил в 24 (63.2%) плодове и на 10ти персентил в 14 (36.8%), в {>36 г.с.} от 7 (8.6%) плодове установихме EFW в 7 (100%) на 10 ти персентил. В групата с ИУРП в {26+0- 31+6 г.с.} от 18 (32.1%) плодове установихме EFW на 3ти персентил в 18 (100%), в {32+0-35+6 г.с.} от 14 (25%) плодове EFW на 3ти персентил в 11 (78.6%) плодове и на 10 ти персентил в 3 (21.4%), в {>36 г.с.} от 24 (42.9%) плодове EFW на 5ти персентил в 1 (4.3%) и на 10ти персентил в 22 (95.7%) плодове. Общо за групата ИУРП установихме за EFW на 3ти персентил при 81 (57.9%) плодове и на 10ти персентил в 59 (42.1%) плодове. От измерените стойности на EFW на 10ти персентил установихме 25 фалшиво положителни резултати. За EFW (табл. 22) установихме чувствителност 100% специфичност 80.0%, положителна предиктивна стойност 82.1%, отрицателна предиктивна стойност 100% OR 910, *P<0.0001* за раждане на плод с тегло под 10ти персентил.

Таблица 22. Резултати за EFW /очаквано тегло на плода при раждане/

	sensitivity	specificity	PPV	NPV	OR	P
	100.0	**80.0**	**82.1**	**100.0**	**910**	**< 0.0001**
CL1	96.8	71.9	76.4			
CL2	100.0	86.6	100.0			

Таблица 23. Резултати за ехографски измерен AFI/индекс на околоплодна течност/ в групите с ИУРП

AFI /индекс на околоплодна течност/	**AFI>5**		**AFI<5**	
	брой	%	брой	%
ИУРП и преeклампсия				
26+0-31+6	30	35.7	9	16.1
32+0-35+6	27	32.1	11	19.6
>36	5	6	2	3.6
Общо	**62**	**73.8**	**22**	**39.3**
ИУРП				
26+0-31+6	13	15.5	5	9
32+0-35+6	3	3.6	11	19.6
>36	6	7.1	18	32.1
Общо	**22**	**26.2**	**34**	**60.7**

На табл. 23 са посочени данните за ехографски измерен AFI/индекс на околоплодна течност/ в групите с ИУРП. Нормален индекс AFI>5 се установи в групата с (ИУРП и прееклампсия) при 30(35.7%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 27(32.1%) пациентки и в {>36 г.с.} при 5(6%) пациентки. В групата ИУРП нормален индекс AFI>5 се установи при 13(15.5%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 3(3.6%) пациентки и в {>36 г.с.} при 6(7.1%) пациентки. Патологичен индекс AFI<5 в групата с (ИУРП и прееклампсия) се установи при 9(16.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 11(19.6%) пациентки и в {>36 г.с}при 2(3.6%) пациентки. Патологичен индекс AFI<5 в групата ИУРП се установи при 5(9%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 11 (19.6%) пациентки и в {>36 г.с.} при 18(32.1%) пациентки. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.001*) показва статистическа значима разлика между в групте с ИУРП.(*P*<0.05).

ОБСЪЖДАНЕ: Феталната ретардация (ИУРП) е патологично състояние, при което плодът не може да достигне своя генетично предопределен потенциал на растеж. Въз основа на епигенетичен дефект и хранителна недостатъчност феталният метаболизъм се променя с дългосрочни резултати. Трофобласта е метаболитно активна тъкан, която участва в трансфера, модифициране и поемане на хранителни вещества, произвежда хормони, участва в обмяната на газовете и елиминира вещества. Завършената трансформация на майчините спирални артерии от трофобластната инвазия е критично за физиологичното развитие и функциониране на плацентата. При бременности усложнени с интраутеринна ретардация този механизъм е нарушен и води до плацентарна инсуфициенция с последствие на различна по степен изразена функционална недостатъчност. Хистопатологичните промени- промени в цитотрофобластната пролиферация, трофобластна апоптоза, вилозни некрози с фибринови отлагания, намалена дебелина на трофобластната мембрана и множество инфаркти Devisme L. et al. [111]. Намалява доставката на кислород и хранителни вещества за плода и води до увеличено съпротивление на плацентарния кръвоток на майчини и фетални съдове. Ултразвуковата биометрия се оказва критична за поставяне на точна диагноза на ретардация на плода. Американския Колеж по Акушерство и Гинекология (ACOG) дефинира интраутеринна ретардация като плодове с тегло под 10-ти персентил за съответната гестационна възраст. От всички фетуси с тегло при раждане под 10^{ти} персентил, само 40% са с висок риск от перинатана смърт, други 40%

са т.нар. малки за гестационната възраст (SGA), но не патологично малки Visentin S. et al. [313]. Proctor L. et al. [266] посочват, че ехографски измерено EFW под 10^{ти} персентил е с чувствителност 89% и специфичност 88% за откриване на ИУРП. Според мета анализ на ехографските измервания АС е най-добрият показател за предвиждане на тегло на плода под 10^{ти} персентил Chang T. et al. [90]. Няколко проучвания във високо рискови групи посочват чувствитеност на АС между 76% до 94% спрямо чувствителност при измерване на EFW 42% до 87% Harkness U. et al. [160]. В проучване на Baschat A. et al. [50] посочват, че с най-висока чувствителност за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персенил е измерване на абдоминалната циркумференция (АС) с чувствителност 98.1%, а чувствителността на EFW е 85.7%. В проучване на De Jong C. et al. [107] установяват чувствителностна EFW в 83% и специфичност в 79% за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил.

В настоящото проучване основните критерии за ретардиран плод са абдоминална циркумференция АС< 10^{ти} персентил и пулсативен индекс на умбиликалната артерия PI> 95^{ти} персентил за съответната гестационна възраст. От анализа на резултатите установихме по-висока специфичност на АС в 95.2% в сравнение с EFW - 80% за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил. Анализа от статистическата обработка на данните показват наличие на статистически значима разлика във всички измерени биометрични показатели в сравняваните групи на нормално протичаща бременност и бременните с ИУРП.

Получените от нас резултати и направеното обсъждане ни дават основание да направим следното **заключение:**

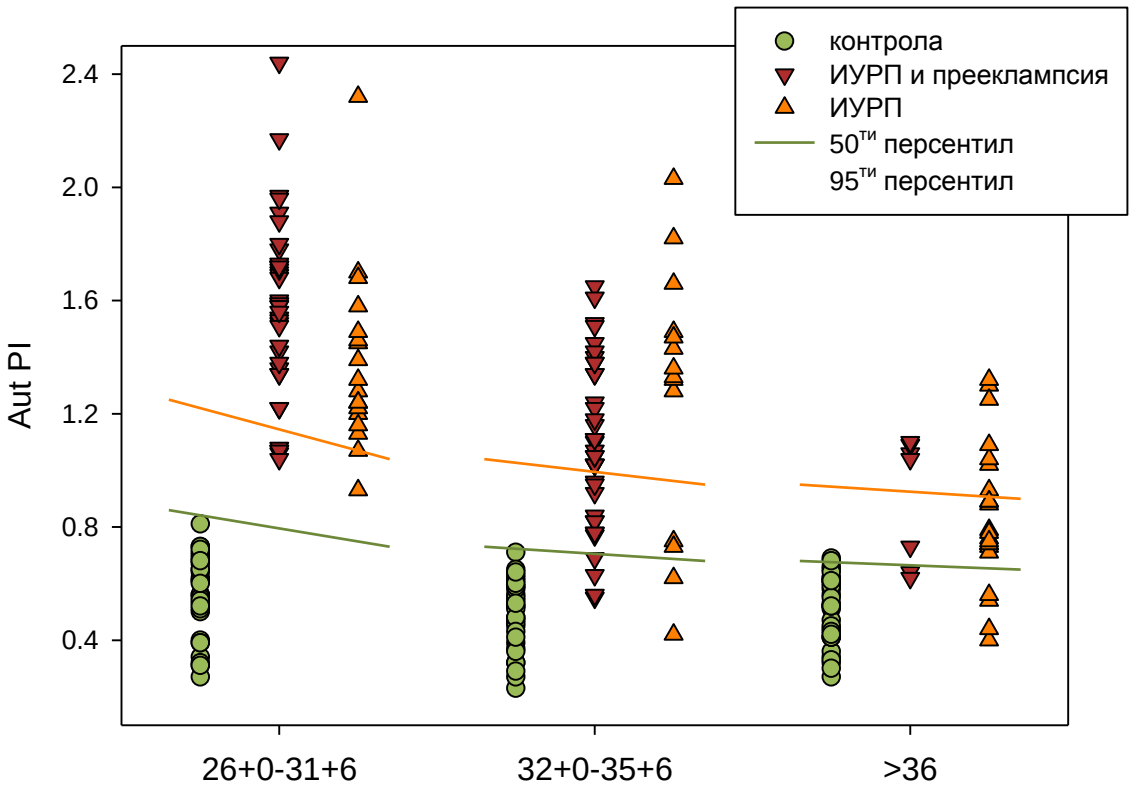
- **От ехографските показатели- АС и EFW, АС има по-висока специфичност от EFW за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил.**

3. Резултати за Доплерови показатели в контралната група и групите с ИУРП разпределени по гестационни седмици

При 240 пациентки с едноплодна бременност включени в проучването е извършено Доплерово изследване на артериалния и венозен кръвоток- **AUt/**arteria uterine/, **AUMB** /arteria umbilicalis/, **MCA/** arteria cerebri media/, **DV/**ductus venosus/. Всички измервания са извършени при липса на движения на плода и бременната, както и при липса на дихателни движения на плода. При всяко изследване се изчислява средната стойност на съответният параметър от три последователни вълнови криви с добро качество.

Талица 24. Доплерови показатели- AUt, AUMB, MCA, MCA/AUMB, DV в контролната група и групите с ИУРП

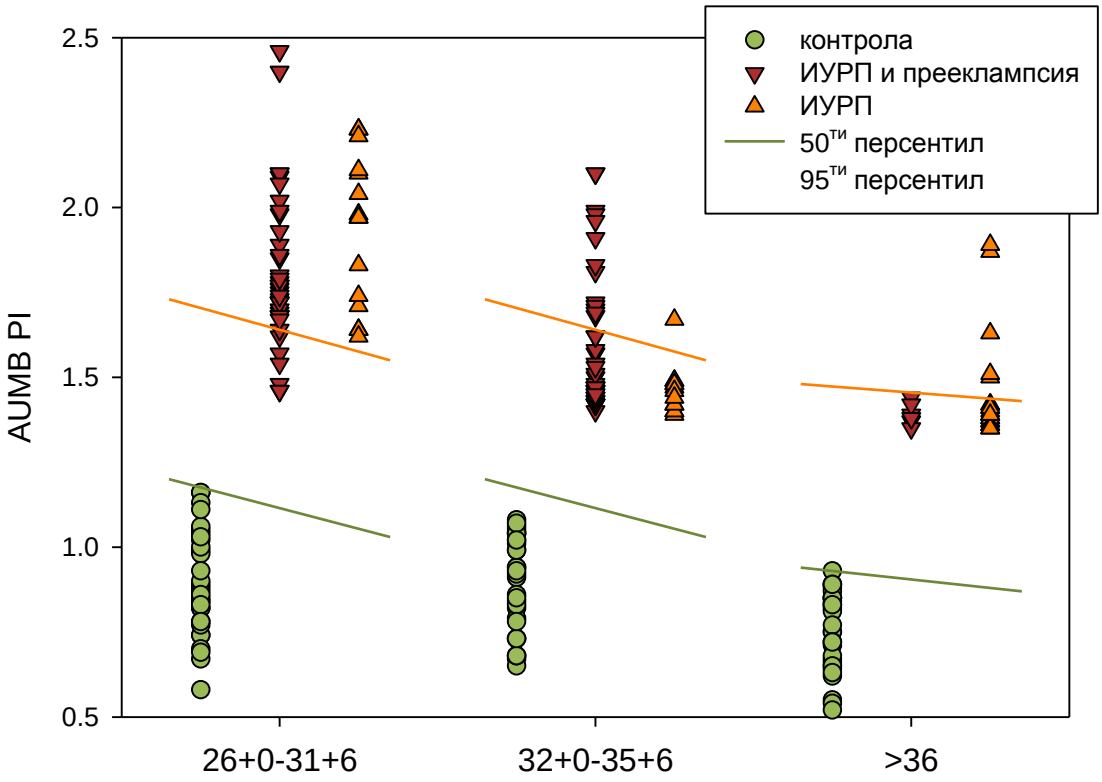
показатели	гестационна седмица	n	контрола	n	ИУРП и прееклампсия (n=84)	n	ИУРП (n=56)	тест статистика	p
AUt PI	**26+0-31+6**	32	**0.56 ± 0.03**	39	**1.57 ± 0.05**	18	**1.38 ± 0.07**	64.5	<0.0001
	32+0-35+6	30	**0.49 ± 0.02**	38	**1.09 ± 0.05**	14	**1.27 ± 0.13**	51.3	<0.0001
	>36	38	**0.51 ± 0.02**	7	**0.90 ± 0.08**	24	**0.84 ± 0.05**	31.7	<0.0001
	общо	100	0.52 ± 0.01	84	1.30 ± 0.04	56	1.13 ± 0.06	150.7	<0.0001
AUMB PI	**26+0-31+6**	32	**0.89 ± 0.03**	39	**1.89 ± 0.09**	18	**2.09 ± 0.10**	64.2	<0.0001
	32+0-35+6	30	**0.89 ± 0.02**	38	**1.61 ± 0.03**	14	**1.58 ± 0.12**	60.3	<0.0001
	>36	38	**0.76 ± 0.02**	7	**1.68 ± 0.28**	24	**1.56 ± 0.11**	46.9	<0.0001
	общо	100	0.84 ± 0.01	84	1.75 ± 0.05	56	1.74 ± 0.07	174.3	<0.0001
MCA PI	**26+0-31+6**	32	**2.04 ± 0.91**	39	**1.22 ± 0.04**	18	**1.31 ± 0.09**	55.4	<0.0001
	32+0-35+6	30	**2.11 ± 0.04**	38	**1.36 ± 0.07**	14	**1.10 ± 0.06**	48.0	<0.0001
	>36	38	**1.86 ± 0.05**	7	**1.16 ± 0.11**	24	**1.11 ± 0.05**	51.0	<0.0001
	общо	100	**2.00** ± 0.33	84	1.28 ± 0.04	56	1.18 ± 0.04	140.5	<0.0001
MCA/AUMB PI	**26+0-31+6**	32	**2.23 ± 0.07**	39	**0.66 ± 0.03**	18	**0.65 ± 0.05**	62.1	<0.0001
	32+0-35+6	30	**2.48 ± 0.08**	38	**0.87 ± 0.06**	14	**0.72 ± 0.04**	58.8	<0.0001
	>36	38	**2.25 ± 0.08**	7	**0.80 ± 0.12**	24	**0.75 ± 0.05**	46.9	<0.0001
	общо	100	2.32 ± 0.05	84	0.77 ± 0.03	56	0.71 ± 0.03	172.7	<0.0001
DV PIV	**26+0-31+6**	32	**0.47 ± 0.02**	39	**1.21 ± 0.14**	18	**1.19 ± 0.23**	20.7	<0.0001
	32+0-35+6	30	**0.40 ± 0.01**	38	**0.88 ± 0.09**	14	**0.77 ± 0.20**	26.7	<0.0001
	>36	38	**0.43 ± 0.01**	7	**0.82 ± 0.23**	24	**1.07 ± 0.11**	15.9	0,0003
	общо	100	0.43 ± 0.01	84	1.03 ± 0.08	56	1.03 ± 0.10	59.4	0,0003



Фигура 17. Корелограма на зависимостта между AUt PI и гестационната седмица (50 ти и 95 ти персентил)

На табл.24 и **фиг.17** са представени данните за Доплер на AUt/утеринните артерии/ в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Изчислена е средна стойност на PI от двете маточни артерии-лява и дясна и установихме за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **0.56** ±0.03, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.57** ±0.05 и за групата на ИУРП **1.38** ±0.07. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **0.49**± 0.02, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.09**± 0.05 и за групата на ИУРП **1.27**± 0.07. За {>36 г.с.} в контролната група PI **0.51**± 0.01, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.30**± 0.04 и за групата на ИУРП **1.13**± 0.06. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В групата с (ИУРП и преeклампсия) разпределени по гестационен срок от 39(46.2%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.} при 37(94.8%) се установява среден PI над 95ти персентил, от 38(45.2%) пациентки в {32+0-35+6 г.с.} среден PI над 95ти персентил се установи при 28(73.7%), и от 7(8.6%) пациентки в {>36

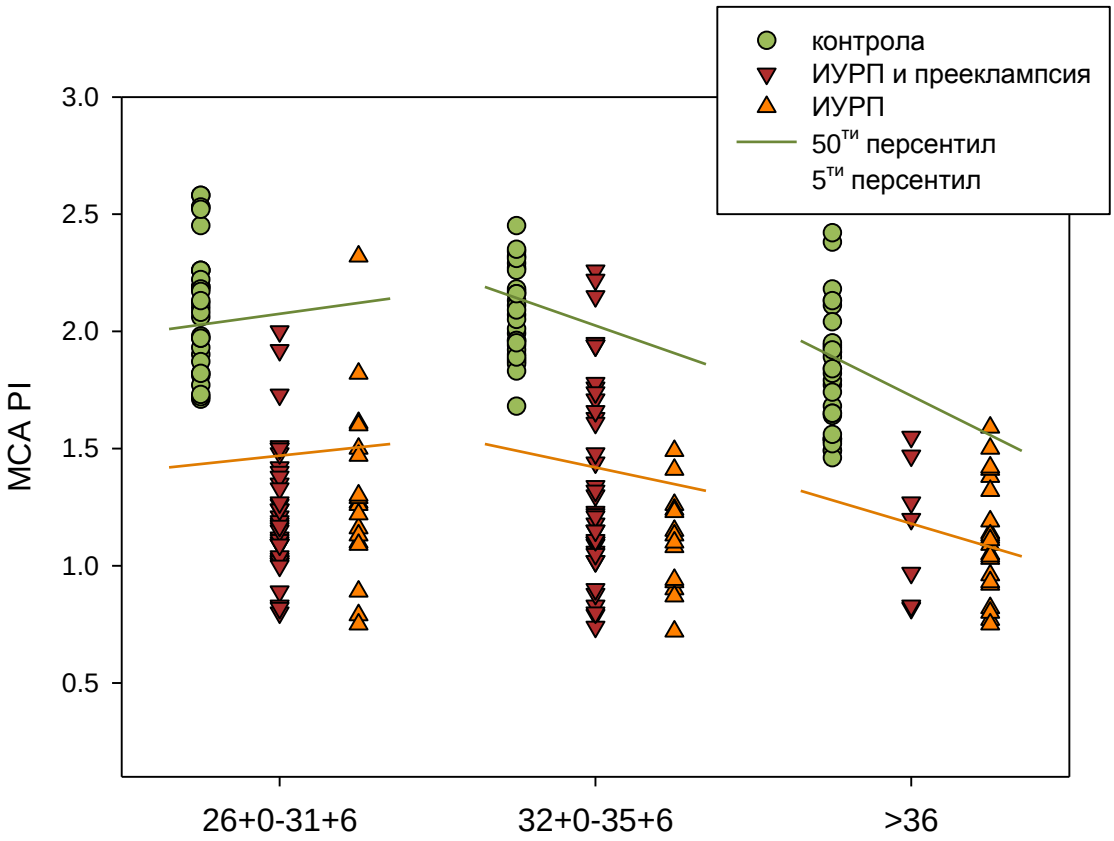
г.с.} при 4(57.1%). В групата на ИУРП от 18(32.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.} при 17(94.4%) се установява среден PI над 95^{ти} персентил, от 14(25%) пациентки в {32+0-35+6 г.с.} при 10(71.4%), в {>36 г.с.} от 24 (42.9%) пациентки при 7(29.2%) се установява среден PI над 95^{ти} персентил. Общия брой със среден PI на AUt над 95^{ти} персентил за групата ИУРП е 103 (73.6%) пациентки. За среден PI на AUt над 95^{ти} персентил установихме специфичност в 83.3%, OR 554, *P<0.0001* за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил, а при 90^{ти} персентил специфичност в 92.6%, *P<0.0001*.



Фигура 18. Корелограма на зависимостта между AUMB PI и гестационната седмица (50 ^{ти} и 95 ^{ти} персентил)

На табл.24 и **фиг.18** са представени данните за Доплер на AUMB /пъпната артерия / в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PI на AUMB за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **0.89** ±0.03, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.89** ±0.09 и за групата на ИУРП **2.09** ±0.10. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **0.89** ± 0.02, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.61** ±0.03 и за групата на ИУРП **1.58** ±0.12. За {>36 г.с.} в контролната група PI **0.76** ±0.02, в групата (ИУРП и

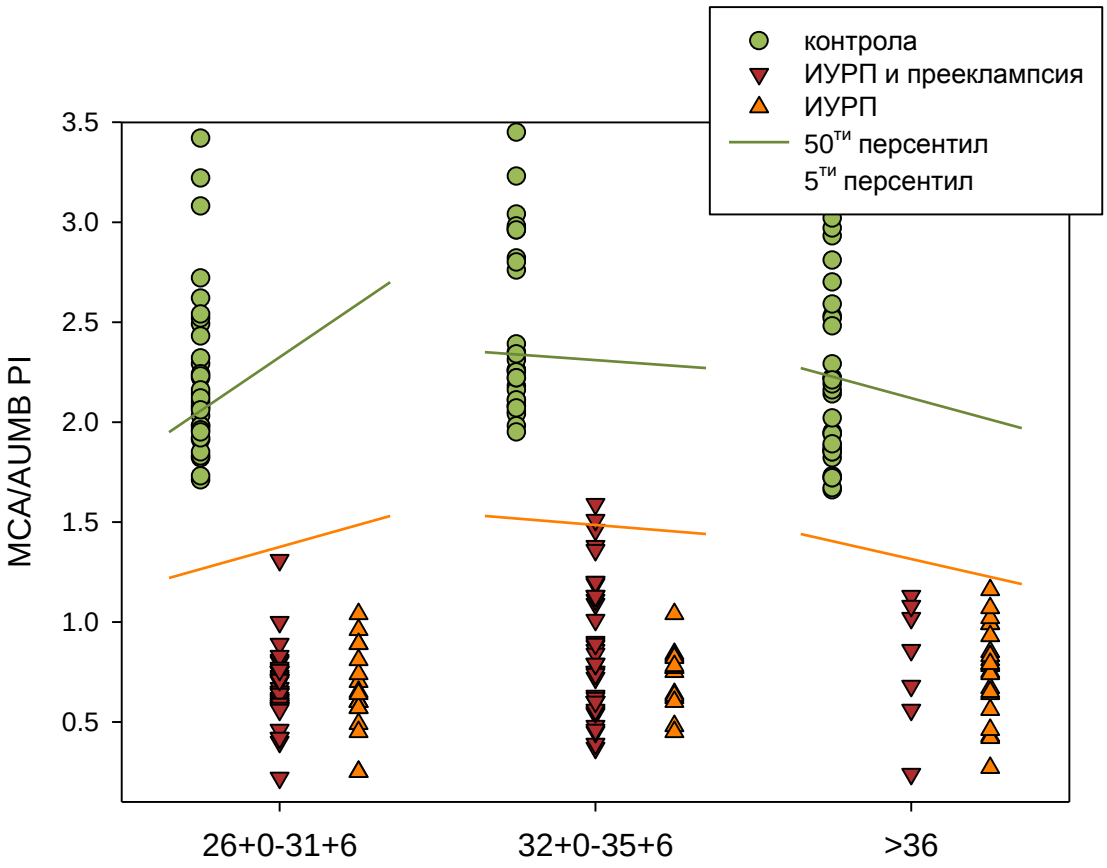
преeклампсия) PI **1.68** ±0.28 и за групата на ИУРП **1.56** ±0.11. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок.



Фигура 19. Корелограма на зависимостта между MCA PI и гестационната седмица (50 ти и 5 ти персентил)

На табл.24 и **фиг.19** са представени данните за Доплер на МСА/средна мозъчна артерия / в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PI на МСА за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **2.04** ±5.91, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.22** ±0.04 и за групата на ИУРП **1.31** ±0.09. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **2.11** ± 0.04, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.36** ±0.07 и за групата на ИУРП **1.10** ±0.06. За {>36 г.с.} в контролната група PI **1.86** ±0.05, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **1.16** ±0.11 и за групата на ИУРП **1.11** ±0.05. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В проучването критерия за

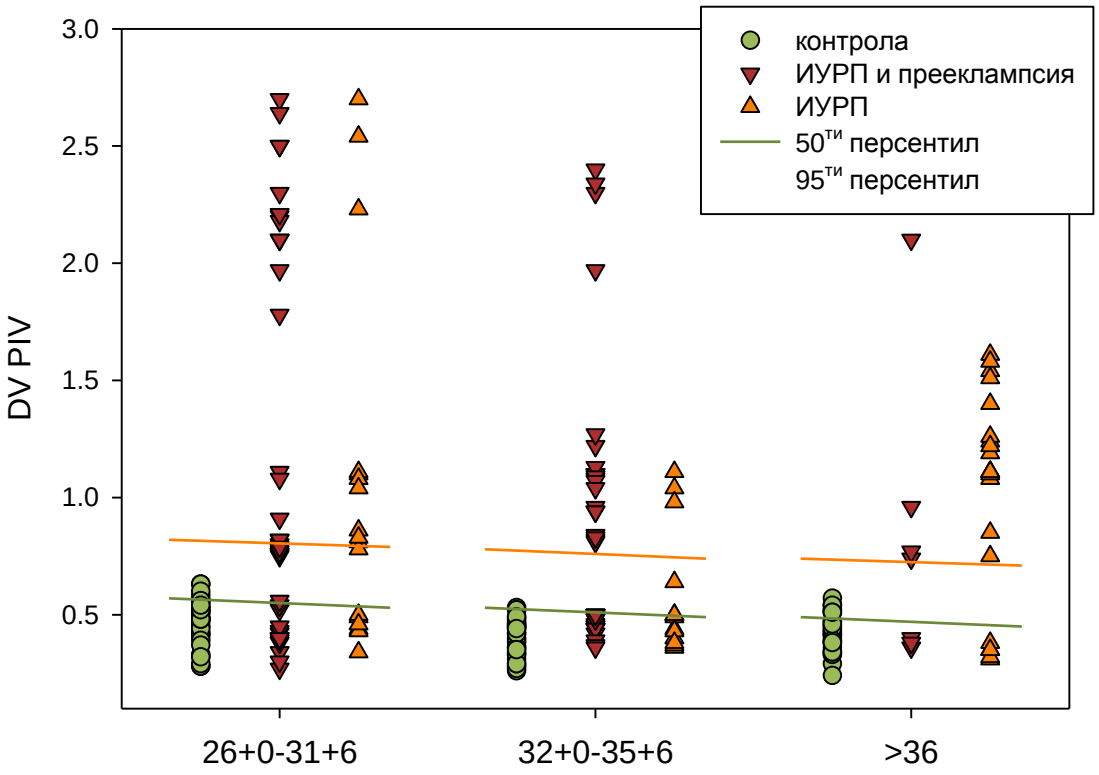
включване са бременни с ретардация на плода и PI на умбиликалната артерия >95^{ти} персентил за съответната гестационна възраст установихме MCA под 5^{ти} персентил, т.нар."brain sparing effect" при 124(88.6%) плодове. Установихме за MCA специфичност в 79.4%, OR 868, *P<0.0001* в групите с ИУРП.



Фигура 20. Корелограма на зависимостта между MCA/ AUMB PI и гестационната седмица (50 ^{ти} и 5 ^{ти} персентил)

На табл.24 и **фиг.20** са представени данните за церебро-плацентарното съотношение MCA/AUMB PI в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PI на MCA/ AUMB за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **2.23** ±0.07, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **0.66** ±0.03 и за групата на ИУРП **0.65** ±0.05. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **2.48** ± 0.08, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **0.87** ±0.06 и за групата на ИУРП **0.72** ±0.04. За {>36 г.с.} в контролната група PI **2.25** ±0.08, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **0.80** ±0.12 и за групата на ИУРП **0.75** ±0.05. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В групите с

ИУРП церебро-плацентарно съотношение MCA/AUMB PI <1 на 5^{ти} персентил установихме при 138(98.6%) от ретардираните плодове. Установихме за церебро-плацентарнота съотношение MCA/AUMB <1 по-висока специфичност в 98%, OR 11135, *P<0.001* в групите с ИУРП.



Фигура 21. Корелограма на зависимостта между DV PIV и гестационната седмица (50 ^{ти} и 95 ^{ти} персентил)

На табл.24 и **фиг.21** са представени данните за Доплер на DV/дуктус венозус / в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PIV на DV за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PIV **0.47** ±0.02, в групата (ИУРП и преeклампсия) PIV **1.21** ±0.14 и за групата на ИУРП **1.19** ±0.23. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PIV **0.40** ± 0.01, в групата (ИУРП и преeклампсия) PIV **0.88** ±0.09 и за групата на ИУРП **0.77** ±0.20. За {>36 г.с.} в контролната група PIV **0.43** ±0.01, в групата (ИУРП и преeклампсия) PI **0.82** ±0.23 и за групата на ИУРП **1.07** ±0.11. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В групата с (ИУРП и преeклампсия)

разпределени по гестационен срок от 39(46.2%) плодове в {26+0-31+6 г.с.} при 17(43.6%) установихме PIV на DV над 90^{ти} персентил, от 38(45.2%) плодове в {32+0-35+6 г.с.} PIV на DV над 90^{ти} персентил се установи при 19(50%), и от 7(8.6%) ретардирани плодове в {>36 г.с.} при 4(57.1%) се установи PIV на DV над 90^{ти} персентил. В групата на ИУРП от 18(32.1%) плодове в {26+0-31+6 г.с.} при 12(66.7%) се установява PIV на DV над 90^{ти} персентил, от 14(25%) плодове в {32+0-35+6 г.с.} при 3(21.4%)от ретардираните плодове, в {>36 г.с.} от 24 (42.9%) плодове при 17(70.8%) се установява PIV на DV над 90^{ти} персентил. Общия брой ретардирани плодове със PIV на DV над 90^{ти} персентил е 62 (44.3%).

ОБСЪЖДАНЕ: Бременностите усложнени с ретардация на плода подлежат на продължително ехографско мониториране и функционална оценка на плацентарната и феталната циркулация чрез Доплерово изследване за оценка състоянието на плода. Аномалии в съдовете на плацентата и последващ провал във физиологичната трансформация на спиралните артерии в първи и началото на втори триместър намалява притока на кръв в утероплацентарната единица. Много проучвания посочват връзката между патологичния Доплер на утеринните артерии и развитие на ИУРП Batlorri E. et al. [62], Gómez O. et al. [206]. При анализът на нашите резултати установихме среден PI от двете маточни артерии над 95^{ти} персентил за {26+0-31+6 г.с.} и {32+0-35+6 г.с.} в групите с ИУРП. Това се потвърждава и в проучване на Velauthar L. et al. [311], които установяват, че пулсативен индекс на утеринните артерии над 90^{ти} персентил се асоциира с висок риск от раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил и мъртвораждане.

При ретардация на плода с патологичен Доплер на умбиликалната артерия в резултат на преeклампсия или плацентарна недостатъчност се установява хемодинамично преразпределение на кръвния поток и преференциално към мозъка. Дискусията е дали това явление показва по-висок риск от увреждане на мозъка или е защитен механизъм. Много проучвания при ретардирани плодове с патологичен Доплер на MCA показват нарушения в поведенческите и когнигивните функции при тези деца. Kutuk M. et al. [193] в своето проучването показва значително намалени таламус, базални ганглий и мост. Тези данни посочват, че ретардацията води до отчетливи мозъчни модели на структурни промени независими от недоносеността, които персистират през първата

година от живота и са свързани с конкретни трудности в развитието. Тези плодове показват по-ниски скорове във финните движения, тонуса, адаптивното поведение. Церебро-плацентарното съотношение от пулсативните индекси (PI) на MCA и AUMB отразява феталната хемодинамика при повишена плацентарна резистентност. Ниското церебро-плацентарно съотношение е показател за разпределението на мозъчния кръвоток и е по-добър показател за установяване на феталната адаптация и застрашеност на плода в сравнение с Доплеровото изследване на MCA самостоятелно Sterne G. et al. [290], Vergani P. et al. [314], Ebbing C. et al. [116].

При анализа на нашите резултати от проучването, което включва бременни с ретардация на плода с PI>95^{ти} персентил на AUMB при Доплеровото изследване на MCA установихме, че церебро-плацентарното съотношение MCA/AUMB PI <1 е с по-висока специфичност в сравнение с MCA използван самостоятелно при изследване на плодове с тегло под 10^{ти} персентил отразяващ преразпределение на мозъчния кръвоток и адаптация на плода в отговор на нарушен плацентарен кръвоток, и последваща хипоксемия в плода.

При наличие на патологичен кръвоток в AUMB Доплеровото изследване на венозните съдове на плода дава ценна информация за неговото състояние. Като част от проследяване времевата последователност на събитията, от хипоксемия, ацидемия и смърт при ИУРП в много проучвания се изследва дуктус венозус Kiserud T. et al. [187]. През последните години изследването на майчино-феталната циркулация се фокусира предимно в изследване на венозната страна на феталната циркулация Dahlback C. et al. [103]. Дуктус венозус играе решаваща роля в регулацията на оксигенираната кръв от плацентата Fratelli N. et al.[141]. Анализа на нашите резултати показа високи пулсативни индекси в дуктус венозус при ретардираните плодове над 95^{ти} персентил за съответната гестационна седмица. Проучванията доказват, че при фетално страдание до 70% от умбиликалния поток благодарение на шънта през дуктус венозус доставя оксигенирана кръв до жизнено важни органи като мозък, сърце, надбъбречни жлези, а чернодробната перфузия се намалява до 30%. Тази промяна в потока на оксигенираната кръв и намаляване на потока към мускули, черва, бъбреци дава възможност на плода да оцелее за дълъг период от време Belotti M. et al. [73].

Въз основа на получените резултати от Доплеровите показатели при бременности усложнени с интраутеринна ретардация могат да се направят следните **заключения:**

- **Установихме, че средния PI >95^{тн} персентил от двете AUt се асоциира с раждане на плод с тегло под 10^{тн} персентил**
- **Церебро-плацентарното съотношението MCA/AUMB PI <1 има по-висока специфичност от MCA PI при бременни с ИУРП отразяващ феталната хемодинамика**

4. Кардиотокографско изследване в контролната група и групите с ИУРП

При 240 пациентки включени в проучването е извършено кардиотокографско изследване. Изследвани бяха наличие и отстъствие на реактивност в записа, поява на спонтанни децелерации. В групата с ИУРП са изследвани 140 пациентки.

Таблица 25. Кардиотокография- реактивен и нереактивен запис в групите с ИУРП

ИУРП и преeклампсия	Реактивен		Нереактивен	
	брой	%	брой	%
26+0-31+6	2	3.4	37	45.1
32+0-35+6	14	24.1	24	29.3
>36	6	10.3	1	1.2
Общо	**22**	**37.8**	**62**	**75.6**
ИУРП				
26+0-31+6	4	7	14	17.1
32+0-35+6	12	20.7	2	2.4
>36	20	34.5	4	4.9
Общо	**36**	**62.2**	**20**	**24.4**

На табл.25 са посочени данните за кардиотокографското изследваане в групите. Реактивен запис се установи в групата с (ИУРП и преeклампсия) при 2 (3.4%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 14 (24.1%) пациентки и в {>36 г.с.} при 6 (10.3%) пациентки. В групата ИУРП реактивен запис се установи при 4 (7%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 12 (20.7%) пациентки и в {>36 г.с.} при 20 (34.5%) пациентки. Нереактивен запис в групата с (ИУРП и преeклампсия) при 37 (45.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 24 (29.3%)

пациентки и в {>36 г.с.} при 1 (1.2%) пациентки. Нереактивен запис в групата ИУРП се установи при 14 (17.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 2 (2.4%) пациентки и в {>36 г.с.} при 4 (4.9%) пациентки. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.001*) показва статистическа значима разлика между в групите с ИУРП (*P*<0.05).

Таблица 26. Наличие на спонтанни децелерации в записа в групите с ИУРП

ИУРП и прееклампсия	**брой**	**%**
26+0-31+6	14	41.1
32+0-35+6	9	26.5
>36	2	5.9
Общо	**25**	**73.5**
ИУРП		
26+0-31+6	4	11.8
32+0-35+6	3	8.8
>36	2	5.9
Общо	**9**	**26.5**

На табл.26 са посочени данните за наличие на спонтанни децелерации в кардиотокографското изследване в групите. Децелерации в записа се установи в групата с (ИУРП и прееклампсия) при 14(41.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 9(26.5%) пациентки и в {>36 г.с.} при 2(5.9%) пациентки. В групата ИУРП поява на спонтанни децелерации в записа се установи при 4(11.8%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 3(8.8%) пациентки и в {>36 г.с.} при 2(5.9%) пациентки. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат(Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.001*) показва статистическа значима разлика между в групите с ИУРП (*P*<0.05).

5. Резултати за показатели в кардиотокографията, ехографията, артериален и венозен Доплер при раждане на плод в асфиксия.

За изпълнение на поставената задача осъществихме рандомизирано, проспективно проучване обхващащо 140 бременни с ИУРП. От тях с реактивен запис са 58(41.4%)пациентки, нереактивен запис имат 82(58.6%) пациентки. Наличие на

децелерации в кардиотокографското изследване се установи при 34(24.3) пациентки Нормален индекс на околоплодната течност (AFI) над 5 см се установи при 84(60%) пациентки, а патологичен индекс на околоплодната течност под 5 см при 56(40%) пациентки. От Доплеровото изследване с увеличен пулсативен индекс над 95^{ти} персентил са 53(37.8%) пациентки, с липсващ краен диастолен кръвоток на пъпната артерия са 62(44.3%) пациентки, с обратен краен диастолен кръвоток на пъпната артерия са 25(17.9%) пациентки. „Brain sparing" е установен при 114(81.4%) пациентки. Липса на „brain sparing" при 26(18.6%) пациентки. Нормален пулсативен индекс на дуктус венозус е установен при 53(37.8%) пациентки. Увеличен пулсативен индекс на дуктус венозус при 62(44.3%) пациентки, обратна а-вълна на дуктус венозус при 25(17.9%) пациентки. В проучването се установиха 60(42.9%) новородени с асфиксия на плода при раждането. Съставихме две групи по следните критерии- изследвани бяха всички бременни чрез стандартна кардиотокогрофия, ехография и артериален и венозен Доплер и се съпоставиха с резултати на pH и BE mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор след раждането на плода.

Първата група е групата на плодове родени в умерена асфиксия с pH< 7.20 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1 минута след раждането.

Втората група е групата на плодове родени в тежка асфиксия с pH< 7.10 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждането.

Бяха определени специфичност, чувствителност, положителна предиктивна и отрицателна предиктивна стойност на показатели от кардиотокографията, ехографията, артериалният и венозен Доплер при умерена и тежката асфиксия на плода.

Сензитивността на всеки показател от методите на изследване изчислихме по следната формула:

$$\textbf{Сензитивност} = \frac{\textbf{брой истински положителни}}{\textbf{брой истински положителни + брой фалшиво отрицателни}}$$

В тази формула, под **истински положителни** са тези случаи, при които съответното изследване (кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер) **достоверно**

е отчело наличие на умерена или тежка асфиксия (pH< 7.20/7.10 и BE < -12 mmol/l) на плода.

Под **фалшиво отрицателни резултати са тези случаи,** при които съответното изследване (кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер**) погрешно е отчело липсата на умерена или тежка асфиксия на плода.**

Специфичността на всеки показател от методите на изследване изчислихме, използвайки следната зависимост:

$$\textbf{Специфичност} = \frac{\textbf{брой истински отрицателни}}{\textbf{брой истински отрицателни + брой фалшиво положителни}}$$

Под **истински отрицателни са тези случаи,** при които съответното изследване (кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер) **достоверно е отчела липсата на умерена или тежка асфиксия на плода.**

Под **фалшиво положителни са случаите,** при които съответното изследване (кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер) **погрешно е отчела наличие на умерена или тежка асфиксия на плода.**

Предиктивните стойности на използваните тестове за изследване на пациентките (кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер) зависят от чувствителността и специфичността на самите тестове. **Положителна предиктивна стойност /PPV/** на теста показва каква е **вероятността положителен тест** да означава **наличие** на асфиксия при новороденото. А **отрицателна предиктивна стойност /NPV/** показва каква е **вероятността отрицателен тест** да означава **липса** на асфиксия при новороденото.

5.1. Първата група е групата на плодове с ИУРП родени в умерена асфиксия с pH< 7.20 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1 минута след раждането.

Всички пациентки от първата и втората група са изследвани чрез кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер. Интерпретацията на кардиотокографските находки е извършена според препоръките в класификацията на FIGO. От ехографските показатели за тази задача е изследван индекса на околоплодна течност. От Доплеровото изследване са включени следните съдове- AUt, AUMB, MCA, DV според критериите на ISUOG. Тестовете са сравнени с АКС / pH, HCO_3, BE/ изследван по микрокръвен метод- кръвна проба от пъпна артерия, взета непосредствено след раждането в хепаринизирана спринцовка от клампиран участък на пъпната връв. Апгар скор е определен в Родилна зала.

5.1.1. Резултати на показателите от тестовете при умерена асфиксия

Таблица 27. Нереактивен запис

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	76.9	**46.0**	**12.8**	**95.1**	**2.84**	**0.051**
CL1	46.2	37.1	6.3	86.3		
CL2	95.0	55.1	22.3	99.0		

Таблица 28. Децелерации в кардиотокографията

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	26.7	**87.1**	**21.1**	**90.2**	**2.45**	**0.166**
CL1	7.8	79.6	6.1	83.1		
CL2	55.1	92.6	45.6	95.0		

Таблица 29. Индекс на околоплодна течност -/AFI/

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	40.0	**62.0**	**11.5**	**89.3**	**1.09**	**0.882**
CL1	16.3	52.7	4.4	80.6		
CL2	67.7	70.7	23.4	95.0		

Таблица 30. AUMB elevated /увеличен PI>95$^{-ти}$ персентил на пъпната артерия/

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	14.3	**50.0**	**3.1**	**83.8**	**0.17**	**0.022**
CL1	1.8	40.9	0.4	73.4		
CL2	42.8	59.1	10.8	91.3		

Таблица 31. AUMB absent /липсващ диастолен кръвоток на пъпната артерия/

	специфичност	чувствителност	PPV	NPV	OR	P
	84.6	**60.3**	**18.0**	**97.4**	**84.0**	**0.007**
CL1	54.6	51.2	9.4	91.0		
CL2	98.1	68.9	30.0	99.7		

Таблица 32. MCA PI< 5$^{-ти}$ персентил „brain sparing”

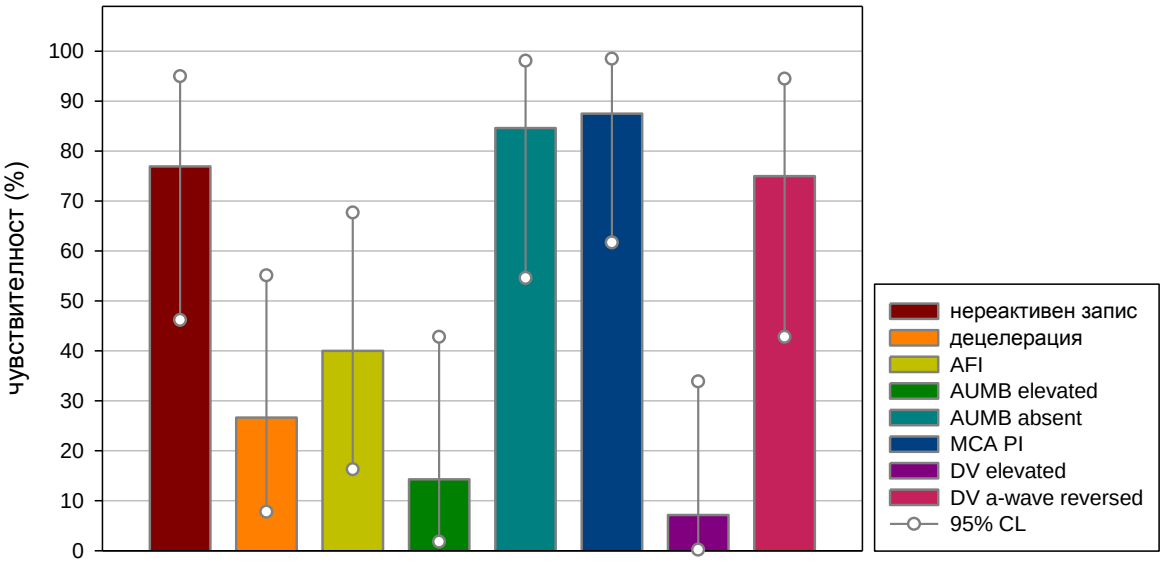
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	87.5	**15.4**	**11.9**	**90.5**	**1.28**	**0.757**
CL1	61.7	9.6	6.6	69.6		
CL2	98.5	23.1	19.1	98.8		

Таблица 33. DV elevated/ увеличен PIV> 95$^{-ти}$ персентил на дуктус венозус/

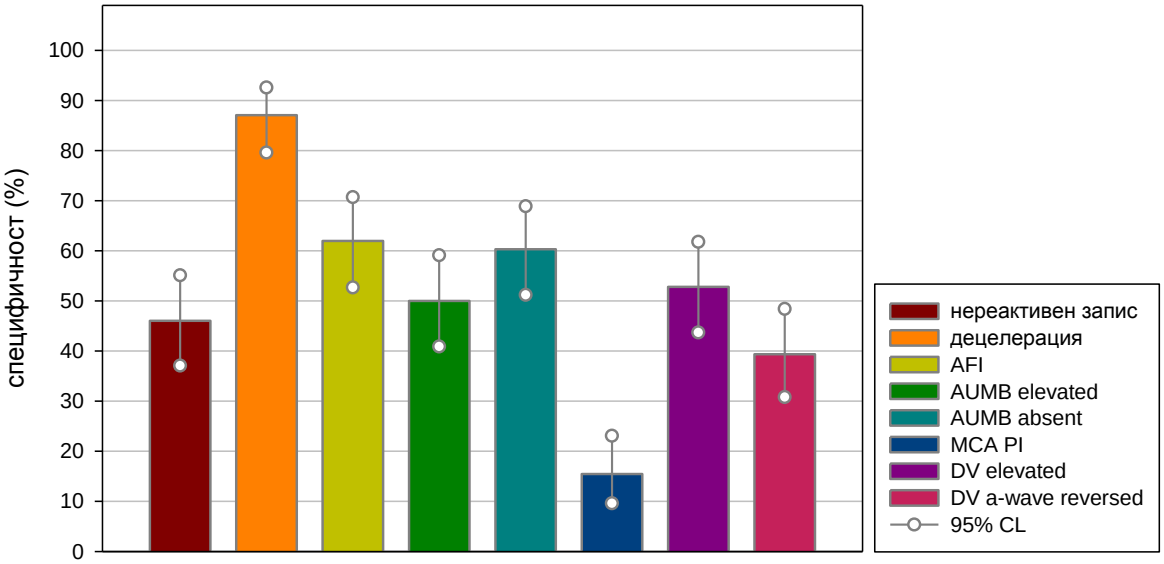
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	7.1	**52.8**	**1.7**	**83.5**	**0.09**	**0.020**
CL1	0.2	43.7	0.04	73.5		
CL2	33.9	61.8	8.9	90.9		

Таблица 34. DV a-wave reversed/ обратна а-вълна на дуктус венозус/

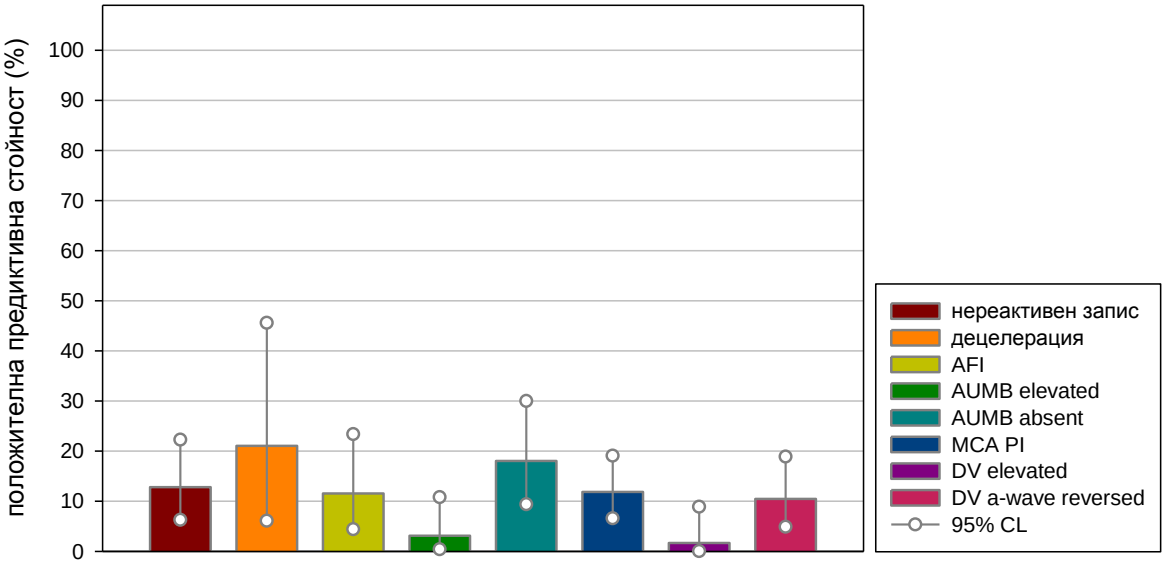
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	75.0	**39.4**	**10.5**	**94.3**	**1.9**	**0.334**
CL1	42.8	30.8	4.9	84.3		
CL2	94.5	48.4	18.9	98.8		



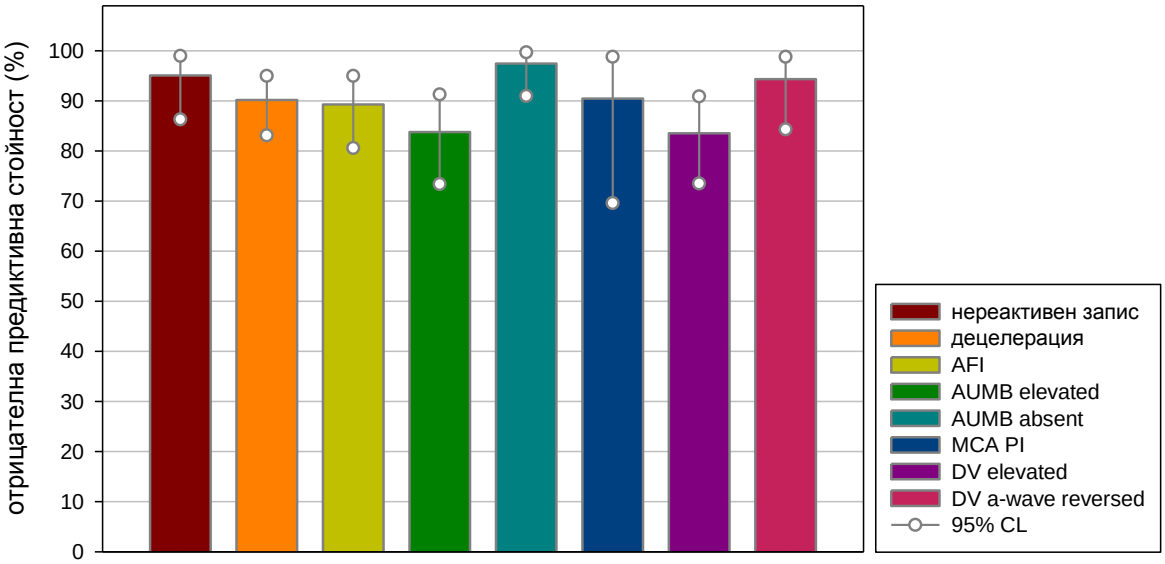
Фигура 22. Сравнение на чувствителността (в %) на показателите от тестовете при умерена асфикция на плода



Фигура 23. Сравнение на специфичността (в %) на показателите от тестовете при умерена асфикция на плода



Фигура 24. Сравнение на положителната предиктивна стойност (в %) на показателите от тестовете при умерена асфикция на плода



Фигура 25. Сравнение на отрицателната предиктивна стойност (в %) на показателите от тестовете при умерена асфикция на плода

На табл.27-34 и фиг.22-25 са представени данните от резултатите в проучването в групата с умерена асфиксия на плода- сравнени са показателите от тестовете по чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност /PPV/, отрицателна

предиктивна стойност/NPV/ при pH< 7.20 и BE< -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1 минута след раждането на плода. От общо 140 новородени при 32(22.8%) установихме умерена асфиксия при раждане. С нереактивен запис са 26(81.2%%) пациентки. Наличие на децелерации в кардиотокографията при 6(18.7%). Ехографски измерен индекс на околоплодната течност под 5 см при 9(28.1%) пациентки. Липсващ кръвоток на пъпната артерия имат 29(90.6%) пациентки, а обратен кръвоток на пъпната артерия 3(12.5%) пациентки. Патологична, обратна а-вълна на дуктус венозус се установи при 10(31.3%) пациентки. Липсата на реактивност на записа на тоновете на плода показва чувствителност 76.9%, специфичност 46.0%, положителна предиктивна стойност 12.8%, отрицателна предиктивна стойност 95.1% OR 2.84, *P=0.051.* Наличие на спонтанни децелерации в записа на тоновете на плода показва чувствителност 26.7% специфичност 87.1%, положителна предиктивна стойност 21.1%, отрицателна предиктивна стойност 90.2% OR 2.45, *P=0.166.* Ехографси измереният индекс на околоплодна течност /AFI/ показва чувствителност 40.0% специфичност 62.0%, положителна предиктивна стойност 11.5%, отрицателна предиктивна стойност 89.3% OR 1.09, *P=0.882.*От Доплеровите показтели увеличеният пулсативен индекс на пъпната артерия над 95$^{-ти}$ персентил показва чувствителност 14.3% специфичност 50.0%, положителна предиктивна стойност 3.1%, отрицателна предиктивна стойност 83.8% OR 0.17, *P=0.022.* Липсващия краен диастолен кръвоток на пъпната артерия показва чувствителност 84.6% специфичност 60.3%, положителна предиктивна стойност 18.0%, отрицателна предиктивна стойност 84.0% OR 0.17, *P=0.022.* PI под 5^{ти} персентил на MCA, **„brain sparing"** показва чувствителност 87.5% специфичност 15.4%, положителна предиктивна стойност 11.9%, отрицателна предиктивна стойност 90.5% OR 1.28, *P=0.757.* Увеличеният пулсативен индекс над 95^{ти} персентил на дуктус венозус показва чувствителност 7.1% специфичност 52.8%, положителна предиктивна стойност 1.7%, отрицателна предиктивна стойност 83.5% OR 0.09, *P=0.020.* Обратната а-вълна на дуктус венозус показва чувствителност 75.1% специфичност 39.4%, положителна предиктивна стойност 10.5%, отрицателна предиктивна стойност 94.3% OR 1.9, *P=0.334*

ОБСЪЖДАНЕ: Раждане на плод в асфиксия е свързано с висок риск за неонатална заболеваемост и смъртност. Прееклампсията и плацентарната недостатъчност са най-честите причини водещи до нарушения в растежа и прогресивна промяна в алкално-киселинния статус. В основната си цел тестовете (кардиотокография, ехография,

Доплерово изследване) използвани за антенатално наблюдение на състоянието на плода имат за цел своевременното диагностициране на признаците на асфиксия и да се предприеме поведение, с което да се предотврати непоправимо увреждане и да се подобрят перинаталните резултати при тези новородени. Много от проучванията през последните години сравняват антенаталните тестове използвани за оценка състоянието на ретардираните плодове и целенасочено търсене на най-добрият тест или комбинация от тестове, които много точно да предскажат алкално-киселинното състояние на ретардирания плод след раждане Baschat A. et al. [55]. Тъй като тези плодове се намират в ситуация на риска от необратими неврологични увреждания или смърт в матката поради продължителната експозиция на плода на хипоксемия и ацидемия и риск от недоносеност. В своето проучване Игнатов П. [11] в група бременни изследвани чрез стандартна кардиотокография и сравнени с pH<7.20 от пъпната артерия установява чувствителност в 89% и специфичност в 67%. В проучване на Baschat A. et al. [54] при ретардирани плодове в резултат на плацентарна инсуфициенция установява чувствителност в 76% за IVC и висока специфичност в 96% при наличие на обратна а-вълна на дуктус венозус като предиктори за pH<7.20. Посочват комбинация от IVC, обратната а-вълна на дуктус венозус и пулсациите на пъпната вена като най-добри предиктори за pH<7.20 на плода. Turan S. et al. [305] сравнявайки нон-стрес теста, биофизичен профил, артериален и венозен Доплер в предсказване на алкално-киселинния статус при ретардираните плодове до 32 г.с. установяват, че за pH<7.20 при раждане с най-висока специфичност в 98% са обратната а-вълна на дуктус венозус и пулсациите на пъпната вена установени при Доплеровото изследване. В проучване на Иванов Б. [10] при ретардирани плодове сравнява кардиотокография и Доплер на дуктус венозус и установява специфичност на NST в 87%, а на липсващата и обратна а-вълна на дуктус венозус в 90% за лоши резултати при новородените. Анализът на нашите резултати показа в групата с умерена асфиксия при новородените- pH< 7.20 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1 минута след раждането на плода с най- висока **специфичност** са наличието на **децелерации 87.1%** в теста, а с **най- висока отрицателна предиктивна стойност** са **липсващия краен диастолен кръвоток на пъпната артерия 97.4**%, **обратната а-вълна на дуктус венозус** в **94.3**% и нереактивност на записа в 95.1%.

Въз основа на получените от нас резултати, направихме следните **изводи:**

- **С най-висока отрицателна предиктивна стойност са липсващия диастолен кръвоток на пъпната артерия, нереактивност на записа и обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване.**

- **С най-висока прогностична стойност за раждане на плод с ИУРП в умерена асфиксия от тестовете за наблюдение са липсващия кръвоток на пъпната артерия, обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване и нереактивност на записа.**

5.2. Втората група е групата на плодове с ИУРП родени в тежка асфиксия с pH< 7.10 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждането.

5.2.1. Резултати на показатели от тестовете при тежка асфиксия

Таблица 35. Нереактивен запис

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	100	**80.6**	**50.0**	**100.0**	**117.00**	**0.001**
CL1	76.8	69.5	30.7	93.8		
CL2	100.0	88.9	69.4	100.0		

Таблица 36. Децелерации в кардиотокографията

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	85.7	**89.4**	**50.0**	**98.1**	**50.50**	**< 0.0001**
CL1	57.2	82.2	29.1	93.2		
CL2	98.2	94.4	70.9	99.8		

Таблица 37. Индекс на околоплодна течност -/AFI/

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	64.3	**63.2**	**16.4**	**94.0**	**3.09**	**0.05**
CL1	35.1	54.1	7.8	86.7		
CL2	87.2	71.7	28.8	98.0		

Таблица 38. AUMB absent /липсващ диастолен кръвоток на пъпната артерия/

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	60.0	**51.2**	**4.7**	**97.0**	**1.57**	**0.626**
CL1	14.7	42.1	1.0	89.5		
CL2	94.7	60.2	13.1	99.6		

Таблица 39. AUMB reversed /обратен диастолен кръвоток на пъпната артерия/

	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	87.5	**100.0**	**100.0**	**98.4**	**1432.6**	**< 0.0001**
CL1	61.7	97.1	76.8	94.3		
CL2	98.5	100.0	100.0	99.8		

Таблица 40. MCA PI< 5$^{-ти}$ персентил „brain sparing”

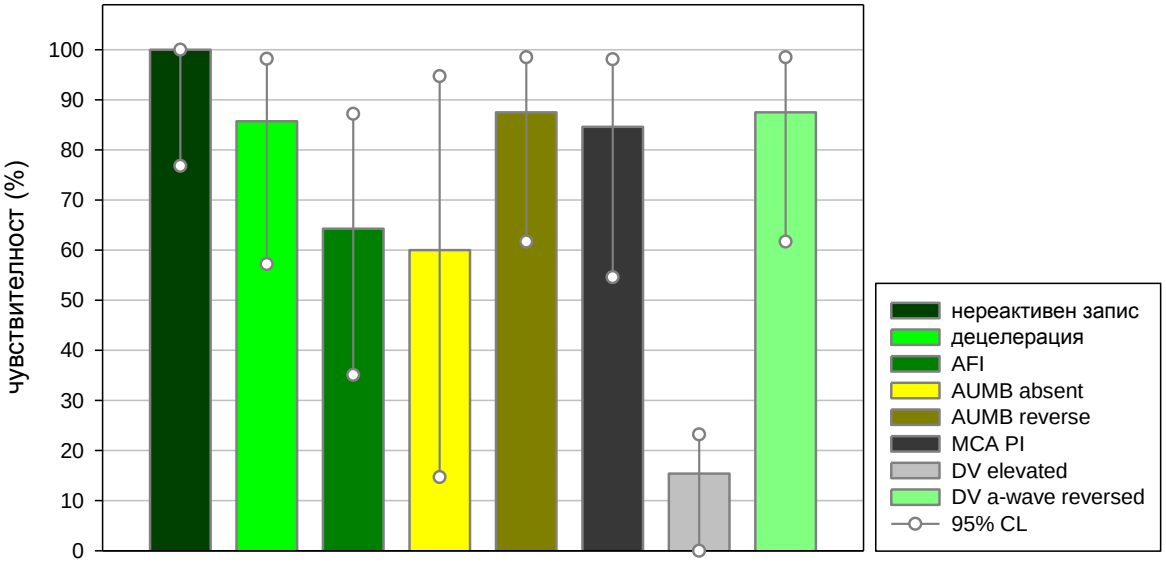
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	84.6	**17.0**	**10.6**	**90.5**	**1.12**	**0.885**
CL1	54.6	10.5	5.4	69.6		
CL2	98.1	25.2	18.1	98.8		

Таблица 41. DV elevated/ увеличен PIV> 95$^{-ти}$ персентил на дуктус венозус/

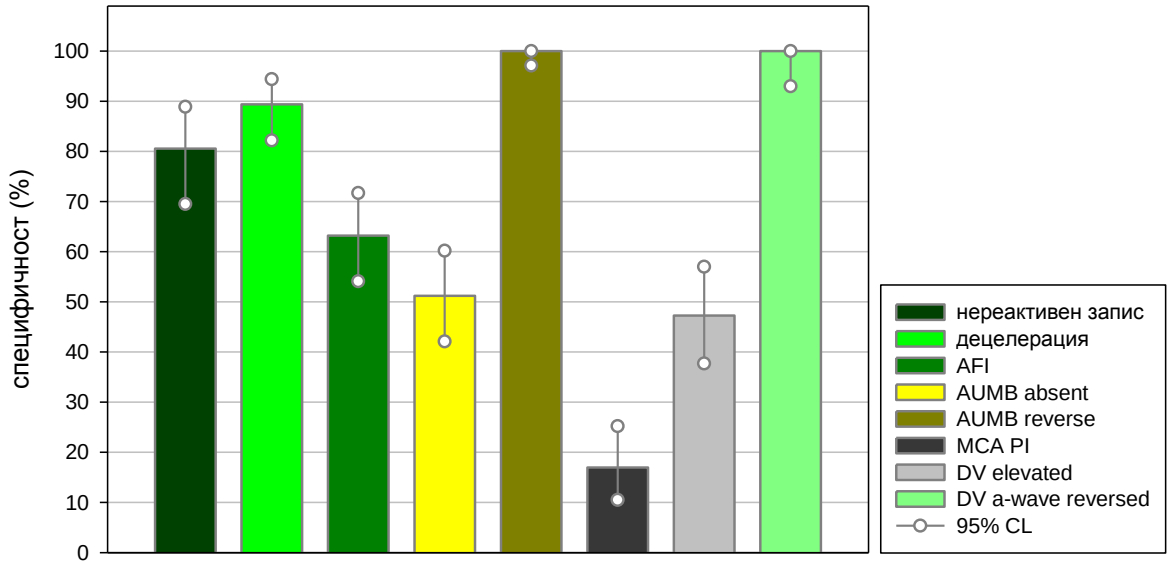
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	15.4	**47.3**	**3.3**	**82.5**	**0.03**	**0.017**
CL1	0.1	37.7	0.03	67.0		
CL2	23.2	57.0	6.2	87.9		

Таблица 42. DV a-wave reversed/ обратна а-вълна на дуктус венозус/

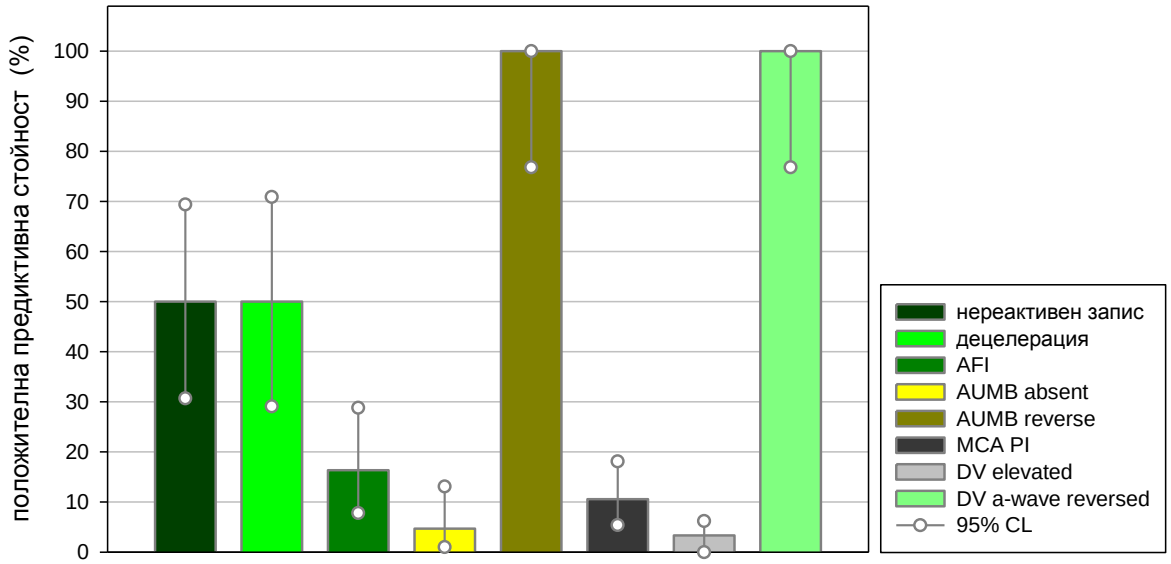
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	87.5	**100.0**	**100.0**	**96.2**	**597.40**	**0.0001**
CL1	61.7	93.0	76.8	87.0		
CL2	98.5	100.0	100.0	99.5		



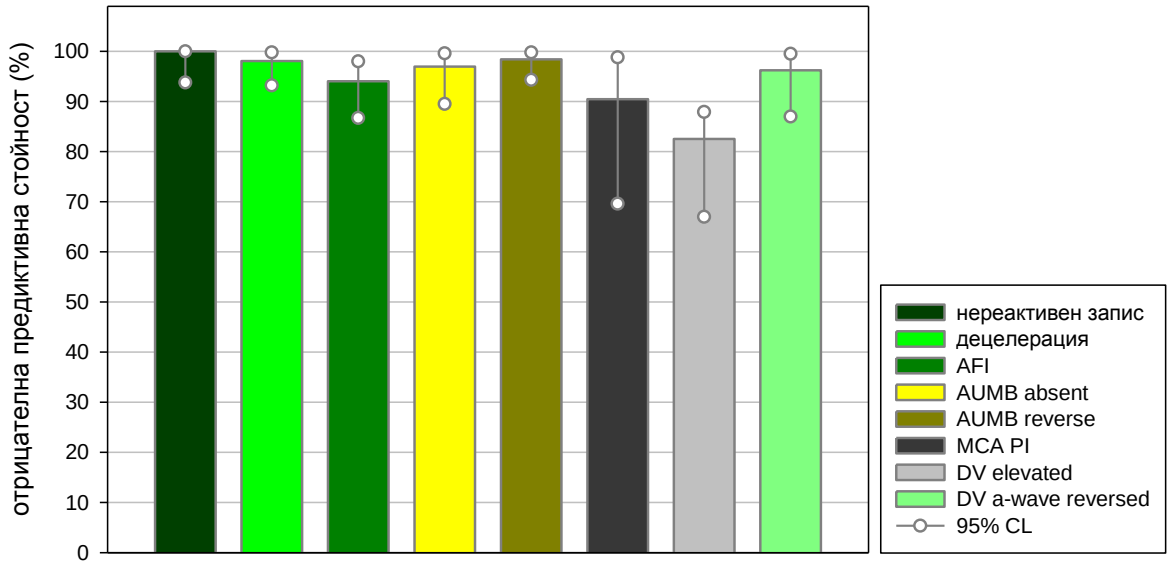
Фигура 26. Сравнение на чувствителността (в %) на показателите от тестовете при тежка асфикция на плода



Фигура 27. Сравнение на специфичността (в %) на показателите от тестовете при тежка асфикция на плода



Фигура 28. Сравнение на положителната предиктивна стойност (в %) на показателите от тестовете при тежка асфикция на плода



Фигура 29. Сравнение на отрицателната предиктивна стойност (в %) на показателите от тестовете при тежка асфикция на плода

На табл.35-42 и фиг.26-29 са представени данните от резултатите в проучването в групата с тежка асфиксия на плода- сравнени са показателите от тестовете по чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност /PPV/, отрицателна предиктивна стойност/NPV/ при pH< 7.10 и BE< -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждането на плода. От общо 140 новородени при 28(20%) установихме тежка асфиксия при раждане. С нереактивен запис са 28(20%) пациентки. Наличие на децелерации в кардиотокографията при 24(85.7%). Ехографски измерен индекс на околоплодната течност под 5 см при 21(75%) пациентки. Липсващ кръвоток на пъпната артерия имат 6(21.4%) пациентки, а обратен кръвоток на пъпната артерия 22(82.1%) пациентки. Патологична, обратна а-вълна на дуктус венозус се установи при 15(53.6%) пациентки. Липсата на реактивност на записа на тоновете на плода показва чувствителност 100%, специфичност 80.6%, положителна предиктивна стойност 50.0%, отрицателна предиктивна стойност 100% OR 117.00, *P=0.001*. Наличие на спонтанни децелерации в записа на тоновете на плода показва чувствителност 85.7% специфичност 89.4%, положителна предиктивна стойност 50.0%, отрицателна предиктивна стойност 98.1% OR 50.50, *P<0.0001*. Ехографси измереният индекс на околоплодна течност /AFI/ показва чувствителност 64.3% специфичност 63.2%,

положителна предиктивна стойност 16.4%, отрицателна предиктивна стойност 94.0% OR 3.09, *P=0.05.* От Доплеровите показтели липсващия краен диастолен кръвоток на пъпната артерия показва чувствителност 60.0% специфичност 51.2%, положителна предиктивна стойност 4.7%, отрицателна предиктивна стойност 97.0% OR 1.57, *P=0.626.* Обратния краен диастолен кръвоток на пъпната артерия показва чувствителност 87.5% специфичност 100%, положителна предиктивна стойност 100%, отрицателна предиктивна стойност 98.4% OR 1432.6, *P<0.0001.* PI под 5$^{-ти}$ персентил на MCA, **„brain sparing"** показва чувствителност 84.6% специфичност 17%, положителна предиктивна стойност 10.6%, отрицателна предиктивна стойност 90.5% OR 1.12, *P=0.885.* Увеличеният пулсативен индекс над 95$^{-ти}$ персентил на дуктус венозус показва чувствителност 15.4% специфичност 47.3%, положителна предиктивна стойност 3.3%, отрицателна предиктивна стойност 82.5% OR 0.03, *P=0.017.* Обратната а-вълна на дуктус венозус показва чувствителност 87.5% специфичност 100%, положителна предиктивна стойност 100%, отрицателна предиктивна стойност 96.2% OR 597.4, *P=0.0001*

ОБСЪЖДАНЕ: В проучване на Figueras F. et al. [133] сравнявайки кардиотокография и Доплер на дуктус венозус при ретардирани плодове спрямо pH<7.10 установява положителна предиктивна стойност в 29% и 55% на двата теста и специфичност в 76% за дуктус венозус. Анализът на нашите резултати показа в групата с тежка асфиксия при новородените- pH< 7.10 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждането на плода с най- висока **специфичност** са обратния краен диастолен кръвоток на пъпната артерия 100% и обратната а-вълна на дуктус венозус в 100%, а с **най- висока отрицателна предиктивна стойност** са **обратния краен диастолен кръвоток на пъпната артерия 98.4**%, наличие на децелерации в кардиотокографията 98.1% и **обратната а-вълна на дуктус венозус** в **96.2**%.

Въз основа на получените от нас резултати, направихме следните **изводи:**

- С най-висока специфичност от показателите от тестовете за наблюдение са **обратния диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване.**

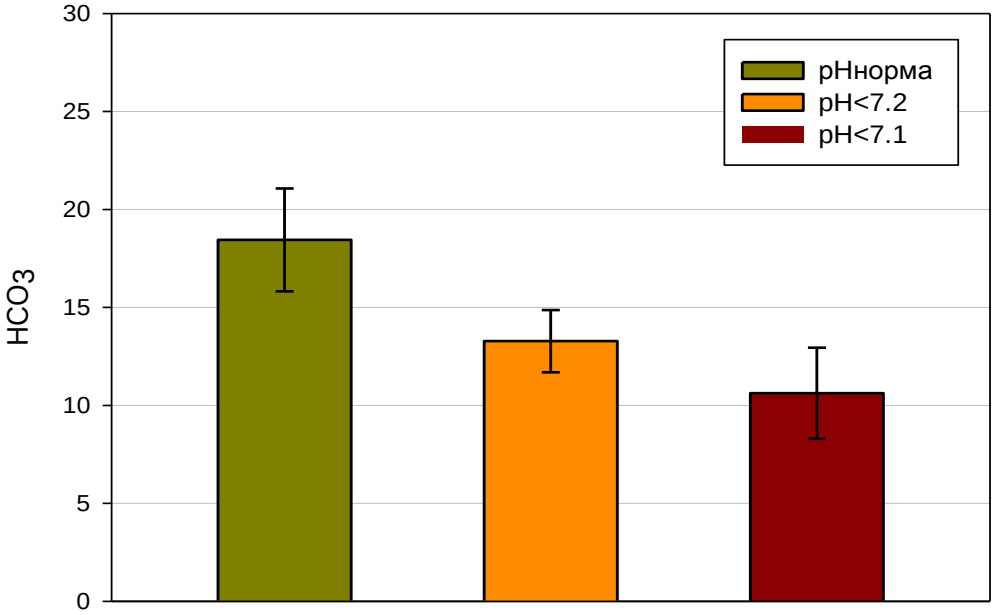
- С най-висока отрицателна предиктивна стойност от показателите от тестовете за наблюдение са **нереактивност на записа** и **наличие на спонтанни децелерации**, **обратния диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване.**

- С най-висока прогностична стойност за раждане на плод с ИУРП в **тежка асфиксия** от тестовете за наблюдение са нереактивност на записа и наличие на спонтанни децелерации, **обратния диастолен кръвоток на пъпната артерия, обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване.**

5.3 Резултати от АКС от пъпната артерия на новородените за концентрацията на бикарбонатите (HCO_3 mmol/l) в контролната група и групите с умерена и тежка асфиксия.

Таблица 43. Стойности на HCO_3 mmol/l в контролната група и групите с умерена и тежка асфиксия

HCO3mmol/l							
HCO3 mmol/L	n	Min	Max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Me
pH норма	100	12.9	26.2	**18.4**	0.26	2.6	18.4
pH < 7.20	32	11.3	16.6	**13.3**	0.50	1.6	13.4
pH < 7.10	28	6.4	14.7	**10.6**	0.70	2.3	10.5



Фигура 30. Стойности на HCO_3 mmol/l в контролната група и групите с умерена и тежка асфиксия

На **табл.43** и **фиг.30** са представени резултатите за стойностите на бикарбонатите от АКС на новородените от артериална кръв, взета непосредствено след раждането. В контролната група при нормално pH се установиха средни стойности за бикарбонати 18.4±2.6 mmol/l, в групата на родените ретардирани плодове в умерена асфиксия при pH<7.20 се установиха средни стойности на бикарбонатите 13.3±1.6 mmol/l и в групата на родените плодове в тежка асфиксия при pH<7.10 стойностите на бикарбонатите са 10.6±2.3 mmol/l. Статистическия анализ на Крускал-Уолис показва статистически достоверни различия в групите (P<0.050).

ОБСЪЖДАНЕ: В поддържане на протонния баланс в организма участват фактори, наречени буферни системи. Това са редица съединения с основен(алкален) характер в клетките и в кръвта, които поддържат нормалната стойност на pH като свързват излишека на протони. Бикарбонатите са едната от двете извънклетъчни буферни субстанции, които свързват излишните (водородни катийони) H^+ и участват в поддържане на постоянно pH на телесните течности. Системата бикарбонати-въглена

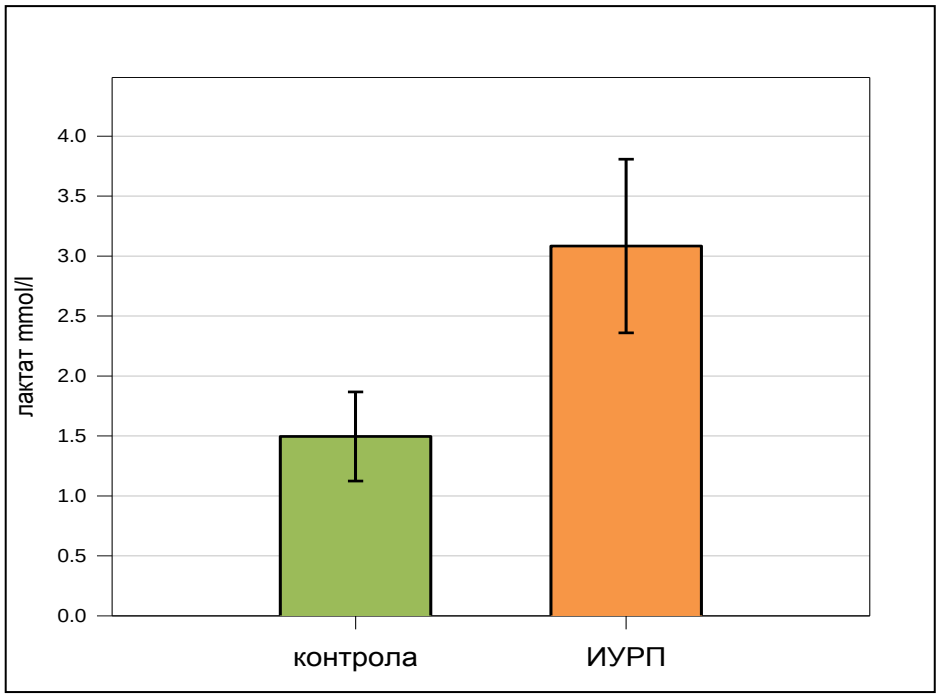
киселина (HCO^{-}_{3}/ $H_2CO^{-}_{3}$), отстранява въглеродния двуокис през белите дробове и отделя бикарбонатите през бъбреците. Бикарбонатият буфер има най-висока концентрация около 24 mmo/l Василев В. [1]. И определяне на концентрацията в плазмата на новородените дава информация за алкално-киселинното състояние, заедно с pH и BE. Намалената концентрация на бикарбонатите в кръвта е показател за тежестта на метаболитната ацидоза, което се потвърждава и от нашите резултати. АКС от пъпната артерия предоставя информация за адекватността на маточно- и фето-плацентарната перфузия, независимо от гестационната възраст и теглото на новороденото.

5.4. Изследване на лактат по микрокръвен метод в контролна група (здрави новородени) и плодове с интраутеринна ретардация.

Лактат е изследван по микрокръвен метод при новородените в контролната група и в групата с интраутеринна ретардация на кръв от пъпната артерия взета непосредствено след раждането. За нормални са приети стойности на лактат до 2.2 mmol/l.

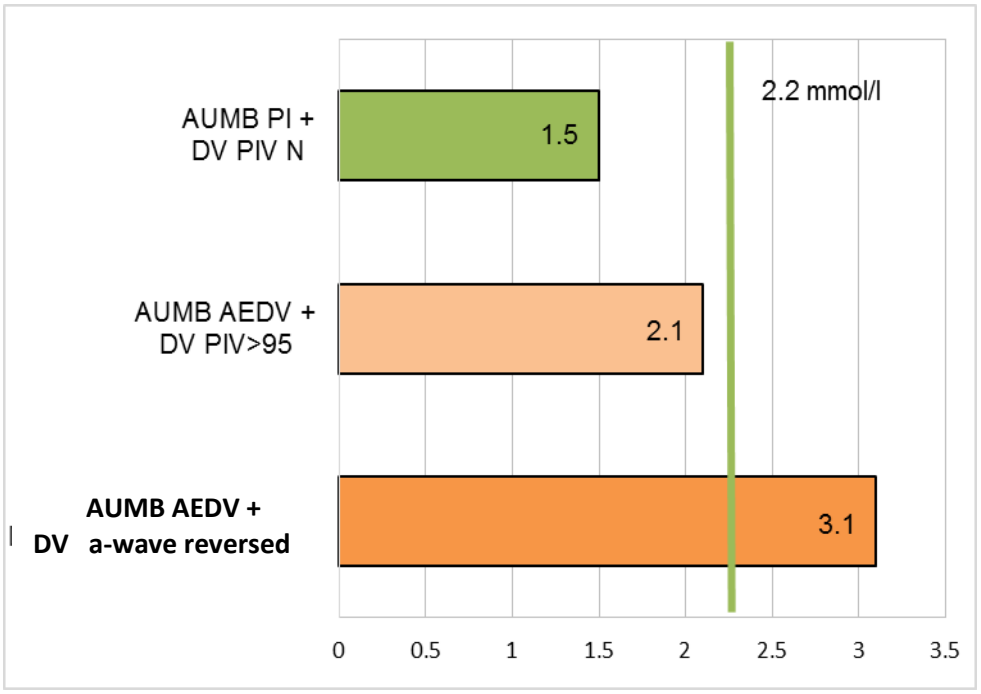
Таблица 44. Стойности на лактат в контролната група (здрави новородени) и група с интраутеринна ретардация (ИУРП)

лактат	n	Min	Max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Median
контрола	49	0.5	2	**1.50**	0.05	0.4	1.6
ИУРП	62	2.3	4.5	**3.08**	0.17	0.7	2.8



Фигура 31. Стойности на лактат в mmo/l в контролната група(здрави новородени) и в групата с интраутеринна ретардация

На **табл.44** и **фиг.31** са представенни данните за лактат в контролната група (здрави) и група с интраутеринна ретардация. В контролната група (здрави новородени)- 49(44.1%) се установиха стойности на кръвен лактат 1.5±0.4 mmol/l, а в групата с интраутеринна ретардация- 62(55.9%) новородени стойностите са 3.08±0.7 mmol/l. Статистическия анализ на Крускал-Уолис (*P<0.001)* показа статистически значима разлика между контролната група и групата с интраутеринна ретардация.



Фигура 32. Корелация на стойности на лактата с Доплер на артерия умбиликалис (AUMB) и дуктус венозус (DV)

На **фиг.32** представяме данни за корелация между стойности на лактат в mmo/l спрямо промени в Доплера на артерия умбиликалис (AUMB) и дуктус венозус (DV). При 18(29%) пациентки с липсващ диастолен кръвоток на артерия умбиликалис и нормален пулсативен индекс за вени (PIV) на дуктус венозус установихме средни стойности на лактат 1.5±0.4 mmo/l. При 19(30.6%) пациентки с липсващ диастолен кръвоток и увеличен пулсативен индекс над 95^{ти} персентил на дуктус венозус установихме средни стойности на лактат 2.1±0.2 mmo/l. При 25(40.3%) пациентките с липсващ диастолен кръвоток и обратна а-вълна на дуктус венозус установихме средни стойности на лактат 3.1±0.8 mmol/l. Статистическия анализ на Крускал-Уолис (*P<0.001)* показа статистически значима разлика между трите групи пациентки.

ОБСЪЖДАНЕ: В условия на хипоксия пируват дехидрогеназата е блокирана и по този начин се инхибира превръщането на пируват в ацетилкоензим А(ацетил-КоА), с което се блокира цикълът на Кребс и митохондриалното окислително фосфорилиране в клетката. Натрупва се пируватът, който при анаеробни условия се метаболизира под действието на ензима лактат дехидрогеназа до лактат и H^+ с образуване на 2 молекули

АТФ. Този процес протича в цитоплазмата, при което pH на клетките се понижава. Впоследствие лактатът постъпва в кръвообращението и се стига до лактатацидоза Wiberg N. et al. [318]. В последните години все повече се развива практиката в родилна зала и в неонаталните интензивни отделения стойностите на кръвния лактат да се използват както за критерий за тежест на състоянието на плода, така и за диагноза на асфиксия при раждане East C. et al. [115], Chua S. et al. [92]. В проучване на Вакрилова Л. [3] са установени средни стойности на лактат до първия час след раждането от пъпната артерия при здрави новородени 2.72±1.48 mmo/l, а в групата с усложнения средни стойности 3.85±3.77 mmo/l. В настоящото проучване в групата на здравите новородени средните стойности, които установихме са 1.5±0.4 mmol/l, а в групата с интраутеринна ретардация средните стойности на лактат са 3.08±0.7 mmol/l. Различието вероятно се дължи на по-доброто рандомизиране и изследване на лактат в група единствено с ретардирани плодове. Поставихме си задача да потърсим корелация между лактата и Доплеровото изследване при пациентките. Като сформирахме три групи и установихме най-силна корелация в групата на липсващ диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратната а-вълна на дуктус венозус с високи средни стойности на лактат при новородените от 3.1 mmo/l. Поради по-стабилното съответствие между нивото на лактат и тежестта на състоянието, по-малко възможности за повлияване от външни фактори като провеждано лечение, смятаме, че кръвния лактат взет от пъпната артерия непосредствено след раждането на ретардиран плод може да се използва като прогностичен фактор за развитие на асфиксия при тези новородени.

5.5 Резултати за Апгар на 1-ва и 5-та минута в групите с умерена и тежка асфиксия

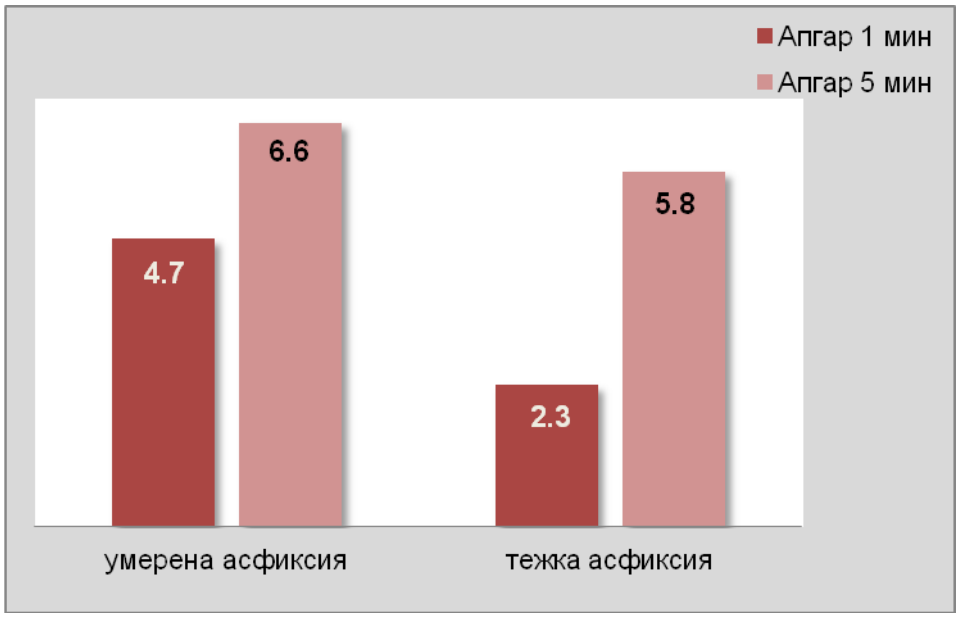
В групите на родените ретардирани плодове с умерена и тежка асфиксия са определени средните стойности за Апгар на 1-ва и 5-та минута.

Таблица 45. Апгар скор на 1-ва и 5-та минута в групата на ИУРП в умерена асфиксия

Апгар	n	Min	Max	$\bar{x}$	SD
Апгар 1	32	4	5	**4.7**	0.3
Апгар 5	32	6	8	**6.6**	1.4

Таблица 46. Апгар скор на 1-ва и 5-та минута в групата на ИУРП в тежка асфиксия

Апгар	n	Min	Max	$\bar{x}$	SD
Апгар 1	28	0	3	**2.3**	0.6
Апгар 5	28	5	7	**5.8**	1.2



Фигура 33. Средни стойности на Апгар на 1-ва и 5-та минута в групите с умерена и тежка асфиксия

На **табл.45 и фиг. 33** представени данни за средните стойности за Апгар скор на 1-ва и 5-та минута в групата на родените плодове с интраутеринна ретардация при умерена

асфиксия. Установихме средни стойности за Апгар на 1-ва минута 4.7±0.3, а за Апгар на 5-та минута 6.6±1.4. На **табл.46 и фиг.33** са представени данни за средните стойности за Апгар скор на 1-ва и 5-та минута в групата на родените плодове с интраутеринна ретардация при тежка асфиксия. Установихме средни стойности за Апгар на 1-ва минута 2.3±0.6, а за Апгар на 5-та минута 5.8±1.2. Статистическия анализ на Крускал-Уолис (*P<0.001)* показа статистически значима разлика между групите ретардирани плодове с умерена и тежка асфиксия.

ОБСЪЖДАНЕ: Въведен преди приблизително 60 години Апгар скор е най-широко използваната система за бърза оценка на състоянието и за преценка на необходимостта, обема на реанимация в родилна зала и нейната ефективност. Апгар скор на 1-вата минута е критерий за оценка на перинаталната асфиксия. И в настоящото проучване в групата с хронична перинатална асфиксия се установяват ниски стойности. Това дава основание за използване на Апгар скора като ранен критерий за оценка на тежестта на състоянието и прогнозата. Въпреки влиянието на много фактори като субективност, гестационна възраст, тегло и проведена реанимация.

Въз основа на получените от нас резултати, направихме следните **изводи:**

- **Най-високи стойности на лактата, които са показател за наличие на метаболитна ацидоза при ретардираните плодове се установяват при пациентки с липсващ диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратна а-вълна на дуктус венозус.**

6. Резултати за на перинатална заболеваемост и смъртност в групите с ИУРП

При 140 новородени на включените в проучването бременни с ИУРП са изследвани пренатална кортикостероидна профилактика, реанимация в родилна зала и в неонатално интензивно отделение, видове режими на вентилация, продължителност на престоя, заболеваемост и смъртност.

Таблица 47. Резултати при новородените, разпределени по гестационна седмица

ГС	26+0-31+6		32+0-35+6		> 36	
заболявания	**брой**	**%**	**брой**	**%**	**брой**	**%**
КСП						
завършена	**37**	26.4%	**26**	18.6%	0	0%
незавършена	**11**	7.9%	**6**	4.3%	0	0%
липсваща	**9**	6.4 %	**0**	0%	0	0%
Инт в РЗ	**21**	15%	**4**	2.9%	0	0%
Инт в ИО	**13**	9.3%	**5**	3.6%	0	0%
Сърфактонт						
2 пъти	**24**	17.1%	**5**	3.6%	0	0%
3 пъти	**5**	3.6%	**0**	0%	0	0%
Нсрар	**12**	8.6%	**3**	2.1%	0	0%
Неинв BiPaP	**22**	15.7%	**10**	7.1%	0	0%
Неинв IPPV	**7**	5%	**4**	2.9%	0	0%
Неинв IMV	**15**	10.7%	**5**	3.5%	0	0%
Кофеинов цитрат	**21**	15%	**3**	2.1%	0	0%
NO	**2**	1.4%	**0**	0%	0	0%
O2 терапия	**15**	10.7%	**34**	24.3%	0	0%
ретинопатия	**7**	5%	**4**	2.9%	0	0%
нек	**3**	2.1%	**0**	0%	0	0%
починали	**13**	8.6%	**0**	0%	0	0%

На **табл. 47** са представени данните от проучването при новородените, разпределени по гестационна седмица.

При анализа на получените резултати се установява по гестационна седмица в {26+031+6г.с.}завършена кортикостероидна профилактика при 37(26.4%)новородени ,незавършена при 11(7.9%) и липсваща при 9(6.4%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} завършена кортикостероидна профилактика при 26(18.6%), незавършена при 6(4.3%) новородени. Интубация в родилна зала в {26+0-31+6 г.с.} при 21(15%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 4(2.9%) новородени. Интубация в неонатално интензивно отделение в {26+0-31+6 г.с.} при 13(9.3%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} при 5(3.6%) новородени. От реанимационните мероприятия в интензивно неонатално отделение приложение на сърфактант 2 пъти е извършено в {26+0-31+6 г.с.} при 24(17.1%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} при 5(3.6%). Сърфактант интратрахиална апликация 3 пъти в {26+0-31+6 г.с.} при 5(3.6%) новородени. От видовете режими на неинвазивна вентилация използване на продължително позитивно въздушно налягане (CPAP) в

{26+0-31+6 г.с.} е извършено при 12(8.6%) новородени, а в {32+0-35+6 г.с.} при 3(2.1%) новородени. Използване на Bi-ниво на позитивно въздушно налягане(BiPaP) в {26+0-31+6 г.с.} при 22(15.7%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 10(7.1%). Вентилация с променливо позитивно налягане (IPPV) е приложена в {26+0-31+6 г.с.} при 7(5%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} при 4(2.9%). Неинвазивна маскова вентилация (IMV) в {26+0-31+6 г.с.} е приложена при 15(10.7%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 5(3.5%) новородени. Кофеинов цитрат е използван в {26+0-31+6 г.с.} при 21(15%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 3(2.1%) новородени. Инхалаторен азотен окис (NO) е приложен в {26+0-31+6 г.с.} при 2(1.4%) новородени. Кислородотерапия е проведена в {26+0-31+6 г.с.} при 15(10.7%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 34(24.3%) новородени. От перинатална заболеваемост ретинопатия в {26+0-31+6 г.с.} е установена при 7(5%) новородени и {32+0-35+6 г.с} при 4(2.9%) новородени. Некротизиращ ентероколит (нек) се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 3(2.1%) новородени. Починалите новородени са 13(9.3%), от тях 13(9.3%) в {26+0-31+6 г.с.}.

Таблица 48. Престоя на новородените в болницата по групи и гестационна седмица

група	ИУРП и преeклампсия		ИУРП	
ГС	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
26+0-31+6	**53.2**	20.5	**48.8**	12.6
32+0-35+6	**29.4**	13.2	**24.3**	8.8
> 36	**7.3**	1.4	**7.4**	1.7

На **табл.48** са представени данните за престоя на новородените в болницата по групи и гестационни седмици. В групата (ИУРП и преeклампсия) в {26+0-31+6 г.с.} средният престой на новородените в болница е 53.2 дни, а в групата с ИУРП е 48.8 дни. В {32+0-35+6 г.с.} в групата (ИУРП и преeклампсия) средният престой на новородените в болницата е 29.4 дни, а в групата с ИУРП 24.3 дни. В {<36 г.с. } средния престой на новородените в групата (ИУРП и преeклампсия) е 7.3 дни, а в групата на ИУРП е 7.4 дни.

ОБСЪЖДАНЕ: Ретардираните плодове са изложени на риск от интраутеринна смърт, висок риск от перинатална заболеваемост и смъртност, късни усложнения при новороденото Cosmi E.et al.[96]. Активното акушерско поведение включва кортикостероидната профилактика преди 34 г.с., която е в основата на подобрената преживяемост и намира все по-широко приложение до 70% Zeitlin J. et al. [324], Вакрилова Л. [3]. В настоящото проучване се установяват по-слаби резултати, кортикостероидна профилактика е проведена в 45% от новородените. Този по-нисък процент вероятно е свързан с липсата на възможност за извършване на кортикостероидна профилактика поради наличие на сериозни индикации от майката или плода за спешно родоразрешение.

Необходимост от спешна интубация и апаратна вентилация отразява невъзможността на новороденото да поддържа адекватно дишане и в голяма степен корелира с тежест на състоянието и повишения риск от смърт и усложнения. Нашите резултати показват в 15% интубации в родилна зала за ретардираните плодове под 32 г.с. и тегло под 1500 грама. В проучване на Вакрилова Л. [3] интубация в родилна зала е проведена при над 61% от новородените. Установява, че при деца с лош изход интубациите в родилна зала са увеличени над 3 пъти при децата с усложнения(72.9%) и над 4(81.9%) пъти при починалите.

Ниската гестационна възраст на новородените в настоящото проучване е свързана с последващите реанимационни мерки в неонаталното интензивно отделение- използване на сърфактант и различните видове неинвазивна вентилация- NCPAP, BiPaP, IPPV, IMV, кофеинов цитрат, NO, кислородотерапия.

Ретинопатията при новородените е поставена в групата на ”голяма неонатална заболеваемост” поради лошата си прогноза за тези децата след раждане. Тя е заболяване на съдовата мрежа на незрялата ретина и е пряко зависима от гестационната възраст. Всички новородени преживели 28 дни и с гестационна седмица <32 г.с. подлежат на скрининг за ретинопатия на недоносеното, след приет в клиниката по Неонатология протокол от 1998 година. Васкуларизация на ретината започва в 18 г.с от центъра към периферията на ретината, като обхваща последователно I зона до 24 г.с, II зона до 33 г.с. и III зона до термин. Нарушенията във васкуларизацията води до развитие на ретинопатия на новороденото. Тя остава най-честата причина за слепота в детска възраст. С благоприятна прогноза са I и II степен, при III степен се извършва

лазер-, криотерапия, но с повишен риск за зрителни нарушения. При IV степен ретинопатия усложненията са частична или пълна загуба на зрение и с минимална възможност за оперативна корекция. В нашето проучване ретинопатия на недоносеното е установена в 7.9%. В проучване на Вакрилова Л. [3] общата честота е 12.1%.

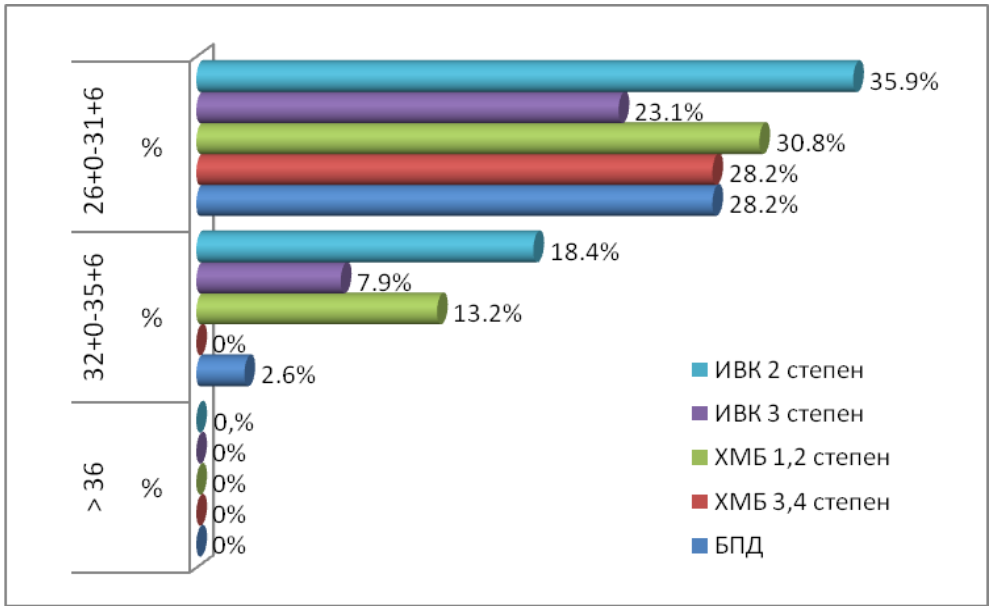
В проучване на Rigano S. et al. [268] установяват при ретардирани плодове с патологичен Доплер и раждане преди 34 г.с. по продължителен престой в интензивно отделение. В проучване на Вакрилова Л. [3] при новородените с усложнения престоят е два пъти по-дълъг в сравнение със здравите новородени. Средният престой е 65 дни, в настоящото проучване в групите с ИУРП е средния престой е 53 дни, свързано с установената ретардация и родоразрешение в по-малък гестационен срок и необходимост от продължителни перинатални грижи.

В проучване на Hartung J. et al. [159] при ретардирани плодове с липсващ или обратен кръвоток на пъпната артерия е установен висок риск за некротизиращ ентероколит. Некротизиращ ентероколит при ретардираните плодове се приема за ранни усложнения след раждане. Честотата на некротизиращия ентероколит в настоящото проучване е ниска 2.1%. В проучване на Вакрилова Л. [3] честотата е също ниска 3.1%. Авторът споделя за прилагане в клиниката по Неонатология на подход за ранно започване на ”трофично хранене” с кърма при най-малките и болни недоносени, което заедно с провежданата антибиотична терапия да намали честотата на некротизиращия ентероколит при раждане.

В своето проучване Cosmi E. et al.[97] сравнява групи с интраутеринна ретардация при нормотензивни бременни и интраутеринна ретардация при бременни с преeклампсия по отношение на перинатални резултати и установява, че преeклампсията оказва по-значимо влияние върху неонаталната заболеваемост и смъртност. Посочват късните Доплерови промени и гестационната възраст за най-значими фактори, които определят неонаталната заболеваемост и смъртност при плода. Schwarze A. et al. [279] установяват строга асоциация между патологичния Доплер и гестационната възраст с перинаталната, и неонаталната смъртност. В настоящото проучване честотата на починалте е 9.3% и е по-голяма при ретардираните плодове в групата бременни с преeклампсия.

Таблица 49. Неонатална заболеваемост в групата ИУРП и прееклампсия по гестационна седмица

ГС	26+0-31+6		32+0-35+6		> 36	
заболявания	брой	%	брой	%	брой	%
ИВК 2 степен	14	35.9%	7	18.4%	0	0%
ИВК 3 степен	9	23.1%	3	7.9%	0	0%
ХМБ 1,2 степен	12	30.8%	5	13.2%	0	0%
ХМБ 3,4 степен	11	28.2%	0	0%	0	0%
БПД	11	28.2%	1	2.6%	0	0%

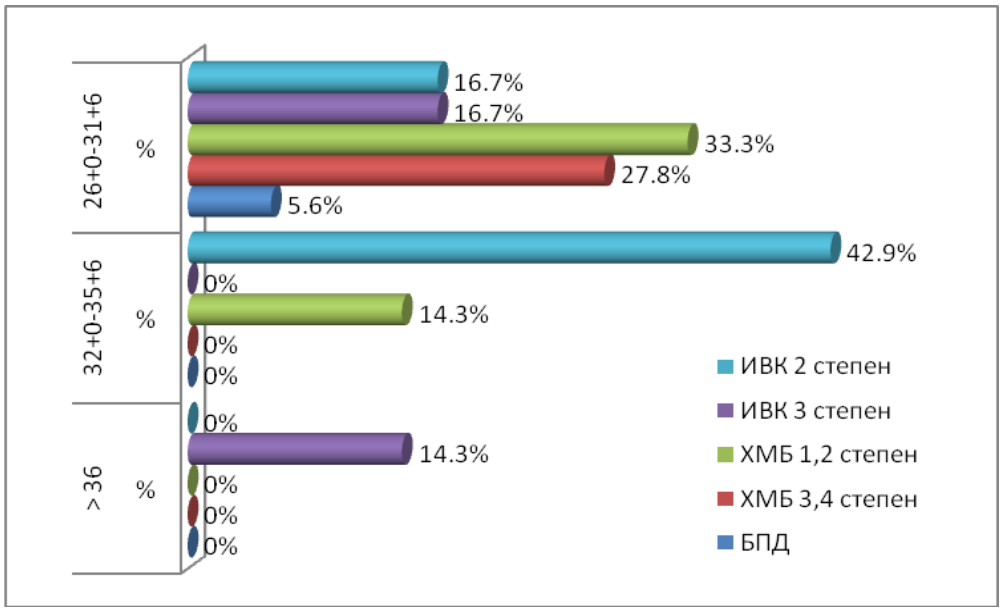


Фигура 34. Неонатална заболеваемост в групата ИУРП и прееклампсия

На **табл.47 и фиг.34 са** представени данните на неонаталната заболеваемост в групата (ИУРП и прееклампсия) по гестационна седмица и се установи интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК) 2 степен при 14(35.9%) новородени в {26+0-31+6 г.с.} и при 7(18.4%) новородени в {32+0-35+6 г.с.}. ИВК 3 степен се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 9(23.1%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 3(7.9%). Хиалинно-мембранна болест (ХМБ) 1,2 степен се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 12(30.8%) и в {32+0-35+6 г.с.} при 5(13.2%). ХМБ 3,4 степен е установена в {26+0-31+6 г.с.} при 11(28.2%) новородени. Развитие на бронхо-пулмонална дисплазия (БПД) се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 11(28.2%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 1(2.6%) новородено.

Таблица 50. Неонатална заболеваемост в групата ИУРП и по гестационна седмица

ГС	26+0-31+6		32+0-35+6		> 36	
заболявания	брой	%	брой	%	брой	%
ИВК 2 степен	3	16.7%	6	42.9%	0	0%
ИВК 3 степен	3	16.7%	0	0%	2	14.3%
ХМБ 1,2 степен	6	33.3%	2	14.3%	0	0%
ХМБ 3,4 степен	5	27.8%	0	0%	0	0%
БПД	1	5.6%	0	0%	0	0%



Фигура 35. Неонатална заболеваемост в групата ИУРП

На **табл. 48 и фиг. 35 са** представени данните на неонаталната заболеваемост в групата ИУРП по гестационна седмица и се установи интравентрикуларен кръвоизлив 2 степен при 3(16.7%) новородени в {26+0-31+6 г.с.} и при 6(42.9%) новородени в {32+0-35+6 г.с.}. ИВК 3 степен се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 3(16.7%) новородени и в {>36 г.с.} при 2(14.3%). Хиалинно-мембранна болест 1,2 степен се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 6(27.8%) и в {32+0-35+6 г.с.} при 2(14.3%). ХМБ 3,4 степен е установена в {26+0-31+6 г.с.} при 5(27.8%) новородени. Бронхо-пулмонална дисплазия се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 1(5.6%) новородено.

ОБСЪЖДАНЕ: ИУРП е свързана с повишен риск от респираторен дистрес, бронхо-пулмонална дисплазия и интравентрикуларни кръвоизливи Brodski J. et al.[81]

Бронхо-пулмоналната дисплазия, тежката степен на мозъчно увреждане и ретинопатия на недоносеното се обединяват в термина ”голяма неонатална заболеваемост” поради свързаната с тях лоша прогноза за развитие след раждане. За бронхо-пулмоналната дисплазия (БПД) е установена зависимост с по-ниска гестационна възраст и тегло при раждане. Представлява хронична белодробна болест, развиваща се при новородени деца лекувани с апаратна вентилация през първата седмица постнатално. Рискови фактори са белодробната незрялост, баротравма, кислородна токсичност, инфекция, хиперхидратация. За диагноза се използва приета с консенсус дефиниция-кислородозависимост на 28 дни Ehrenkranz Ret al.[120]. При 15% от децата с бронхо-пулмонална дисплазия настъпва летален изход. В останалите случаи се наблюдава постепенно подобряване на клиничните симптоми и до 2 годишна възраст белодробната функция се нормализира Kugelman A. et al.[192]. В проучване на Zeitlin J. et al. [324] честотата на БПД е между 9.5% и 25.5%, средна(15.8%). В проучване на Вакрилова Л. [3] честотата на БПД е 13.6% и средна гестационна възраст на децата с тежка БПД 27 г.с. В настоящото проучване честотата на БПД е 9.3% и средна гестационна възраст е 28 г.с. съизмерима и с тази на горепосочените автори.

Мозъчните увреждания в неонаталния период са водеща причина за трайните и сериозни неврологични нарушения в ранното детство- когнитивни нарушения, епилепсия, детска церебрална парализа. Диагнозата се поставя чрез трансфонтанелна ехография, а при починалите деца окончателно при аутопсия. С висок риск от трайни неврологични последици се приемат ИВК III- IV степен. При III степен се наблюдава вентрикулна дилатация, която в малък брой от случаите прогресира до посткръвоизливна хидроцефалия. При IV степен се установява поренцефална киста или кисти, свързани с вентрикулите и асиметрична вентрикулна дилатация Вакрилова Л. [3]. Най-честите рискови фактори са недоносеност, ниско тегло при раждане, ацидоза, перинатална асфиксия, промени в артериалното кръвно налягане. В проучване на Stoll B. et al.[292] се установява честота на тежки мозъчни увреждания в 21%. В проучване на Вакрилова Л. [3] честотата на тежките ИВК е 19.4%. В настоящото проучване тази честота е 12.1%.

Въз основа на получените от нас резултати, направихме следните **изводи:**

- **В групата ИУРП и прееклампсия има по-висока честота на неонатална заболеваемост- интравентрикуларен кръвоизлив, хиелинно-мембранна болест 3,4 степен, бронхопулмонална диспалзия и смъртност**
- **В групата ИУРП и прееклампсия има по-висока честота на интубация в родилна зала, дихателна реанимация и престой в болница**
- **По-малката гестационна възраст и по-ниското тегло се асоциира с тежка неонатална заболеваемост и смъртност при бременности, усложнени с ИУРП**

7. АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИУРП

1. След идентифициране на плод с интраутеринна ретардация от ехографското изследване, включващо измерено очаквано тегло на плода/EFW/< 10 ти персентил.

2. Извършване на Doppler на артерия умбиликалис/AUMB/, средна мозъчна артерия/MCA/, определяне на церебро-плацентарно съотношение/CPR/.

3. При увеличен PI>95ти персентил на артерия умбиликалис/AUMB/- проследяване чрез Doppler на /AUMB, MCA, DV/ и NST веднъж седмично.

4. При липсващ диастолен кръвоток на артерия умбиликалис/AUMB/ - Doppler на DV и NST ежедневно.

4.1 При наличие на увеличен PIV (пулсативен индекс за вени) на DV, отлагане на родоразрешението, ако е необходима кортикостероидната профилактика.

4.2 **При наличие на обратна а-вълна на дуктус венозус (DV) и нереактивност на записа - спешно родоразрешение.**

5. При наличие на обратен диастолен кръвоток на артерия умбиликалис /AUMB/- спешно родоразрешение.

VI. ИЗВОДИ

1. По-високо тегло, по-висок BMI (body mass index) се установи в групата бременни с ИУРП и прееклампсия, по-малко наддаване на тегло при бременни с ИУРП при плацентарна недостатъчност.

2. От ехографските показатели- AC и EFW, AC има по-висока специфичност от EFW за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил.

3. От Доплеровото изследване церебро-плацентарното съотношение (CPR) (MCA/AUMB PI) има по-висока специфичност за промените във феталната хемодинамика в сравнение с пулсативен индекс (PI) на средната мозъчна артерия (MCA) самостоятелно.

4. С най-висока прогностична стойност за раждане на плод с ИУРП в умерена асфиксия от тестовете за наблюдение са липсващия диастолен кръвоток на пъпната артерия, обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване и нереактивност на записа.

5. С най-висока прогностична стойност за раждане на плод с ИУРП в тежка асфиксия от тестовете за наблюдение са нереактивност на записа и наличие на спонтанни децелерации, обратния диастолен кръвоток на пъпната артерия, обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване.

6. Ниската гестационна възраст, късните Доплерови промени и раждане на ретардиран плод в асфиксия са прогностични фактори за неонатална смъртност и тежка заболеваемост.

7. Най-високи стойности на лактата, които са показател за наличие на метаболитна ацидоза при ретардираните плодове се установяват при пациентки с липсващ диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратна а-вълна на дуктус венозус.

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1) С научно- теоретичен характер:

1. За първи път у нас е проведено проспективно проучване, в което комплексно и детайлно се проучват чрез кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер бременности усложнени с интраутеринна ретардация на плода, разпределени в три групи по гестационни седмици.

2. За първи път в България се сравняват различните показатели в тестовете за наблюдение в групите с умерена и тежка асфиксия на плода и се определя тяхната прогностична стойност.

2) С научно-приложен характер:

3. За първи път в България е изследван кръвен лактат от пъпната артерия при ретардирани плодове за оценка на асфиксията и на началната тежест на заболяването.

4. За първи път в България е изследвана корелация на лактата с Доплерови показатели.

5. Създаден е алгоритъм за поведение при бременности усложнени с интраутеринна ретардация на плода.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Пирнарева Е**., М. Цанкова, Б. Маринов - Асфиксия на плода- кардиотокографски, ултразвукови методи за диагноза и клинични находки Акуш и Гинекол 2013;(suppl):15-19

2. **Пирнарева Е**., Б. Маринов, М. Цанкова - Асфиксия на плода- кардиотокографски и ултразвукови методи на диагноза Акуш и Гинекол 2014;(2):45-48

3**. Пирнарева Е**., Б. Маринов, М. Цанкова - Асфиксия на плода- кардиотокография-нови насоки Акуш и Гинекол 2015;(suppl.2):49-52

4. **Пирнарева Е**., Б. Маринов, М. Цанкова- Асфиксия при интраутеринна ретардация на плода- кардиотокографски и ултразвукови методи за диагноза Акуш и Гинекол 2016;(suppl.2):23-27

5. **Pirnareva E**. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study Доклади на БАН 2017 (под печат)

УЧАСТИЕ В КОНГРЕСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. **Е. Пирнарева**, М. Цанкова, Б. Маринов - Асфиксия на плода- кардиотокографски, ултразвукови методи за диагноза и клинични находки. XXXII Национална Акушерска конференция, 27-29.06.2013 г., Ахелой

2. **Е. Пирнарева**, Б. Маринов, М. Цанкова - Асфиксия на плода- кардиотокографски и ултразвукови методи на диагноза. XXXIII Национална Акушерска конференция, 19-21.06.2014 г., Елените

3. **Е. Пирнарева**, Б. Маринов, М. Цанкова - Асфиксия на плода- кардиотокография-нови насоки. XXXIV Национална Акушерска конференция, 18-20.06.2015 г., Елените

4. **Е. Пирнарева**, Б. Маринов, М. Цанкова- Асфиксия при интраутеринна ретардация на плода- кадиотокографски и ултразвукови методи за диагноза. XXXV Национална Акушерска конференция, 16-18.06.2016г., Елените

VIII. КНИГОПИС

1. Василев В., Цонева Д. Водно-електролитна и киселинно-алкална обмяна. Метаболитна ацидоза. ISBN: 978-954-326-245-8, Парадигма 2015; 277-302

2. Вакрилова Л., Слънчева Б., Емилова З., Яръкова Н., Николов А. Проблеми и изход при новородени с екстремно ниско тегло, съответно за гестационната възраст и ниско за гестационната възраст. Акуш и гинекол. 1999;38(2):3-7

3. Вакрилова Л. Ранни критерии за оценка на риска и прогнозата при новородени деца с тегло под 1500 грама. Кандидатска дисертация, София, 2011

4. Георгиева Р., Христова Е. Церебрални увреждания при недоносени новородени деца с перинатална асфиксия. Педиатрия 2003;43(2):16-23

5. Димитрова В., Мазнейкова В. Практическо приложение на Доплеровата велосиметрия в акушерството. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 1994;2:39-44

6. Дуковски А., Георгиев Д. Хемодинамична оценка на ранната бременност-ембрионална циркулация-част втора. Акуш и гинекол.2007;7(46):17-21

7. Иванов Ст., Сигридов И., Михова М. Non Stress Test (NST) при бременни с преeклампсия. Акуш и гинекол. 2006;3(45):3-9

8. Иванов Ст. Мониторен контрол при недоносена бременност и предивременно раждане. Кандидатска дисертация, София, 1980

9. Иванов Ст. Акушерско поведение при бременни с преeклампсия. Кандидатска дисертация, София, 2005

10. Иванов Б. Доплерова велосиметрия за определяне времето за родоразрешение при вътрематочно изоставане на плода. Кандидатска дисертация, Пловдив, 2011

11. Игнатов П. Съвременни насоки в кардиотокографското изследване при бременност и раждане- квантитативна кардиотокография. Кандидатска дисертация, София, 2012

12. Колева Р., Димитрова В., Чернев Т., Савов Ал., Карагьозова Ж., Мазнейкова В., Кременски И. Влияние на вродената тромбофилия за развитието на някои усложнения на бременността. Акуш и гинекол. 2005;44(5):18-26

13. Мазнейкова В., Димитрова В. Доплерово изследване на утеро-плацентарната и умбилико-плацентарната циркулация при бременни жени с хипертония. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 1993;2:76-82

14. Мазнейкова В., Димитрова В., Маркова М. Доплерово изследване на умбиликопорталната циркулация през нормална бременност от 18 до 42 г.с. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 1994;1:33-38

15. Мазнейкова В., Димитрова В. Диагноза на фетален дистрес чрез Доплерова велосиметрия на a.umbilicalis и non-stress test при бременности усложнени с хипертония. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 1995;2:72-77

16. Мазнейкова В. Доплерово изследване на феталната и утеро-плацентарната циркулация при нормална и патологична бременност. Кандидатска дисертация, София, 1996

17. Николов А. Мониториране кислородната сатурация на плода по време на раждането с фетална пулсоксиметрия. Кандидатска дисертация, София, 2003

18. Николов А., Димитров А., Яръкова Н. Интрапартална кислородна сатурация на плода при наличие на данни за фетално страдание от кардиотокографското фетално мониториране. Акуш и гинекол. 2004; 5(43):3-11

19. Николова Д. Генетични фактори при тромбофилия и връзката им с акушеро-гинекологични усложнения. Кандидатска дисертация,София, 2003

20. Смилов Ив. Проучвания върху промените на АКР и газовия състав на кръвта на плода и майката по време на раждане и първия час от живота. Кандидатска дисертация, София, 1975

21. Стойкова В., Иванов С., В. Димитрова и сътр. Нивата на растежните фактори и RI на маточните артерии като предиктори на перинаталния изход. Акуш и гинеколог. 2008;6 (47):4-8

22. Стойкова В. Фактори за оценка на риска от развитие на преeклампсия. Кандидатска дисертация, София, 2011

23. Фрърндева Б. Акушерско поведение при интраутеринна ретардация на плода. Кандидатска дисертация, София, 2015

24. Хаджиев Ал. Проучвания върху диагностичната и прогностична стойност на модел за изследване на фето-плацентарната единица и родовата дейност, Кандидатска дисертация, София, 1979

25. Яръкова Н. Ефект на лечението със сърфактант върху кислородотерапията на недоносени деца с хиалиномембранна болест. Акушерство и гинекология 1998; 37(1); 3–5

26. Acharya G., Wilsgard T., Berntsen G., Maltau J., Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 162–169

27. ACOG Practice bulletin №134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013;121(5):1122-1133 DOI: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9

28. Adrogue H., Gennari F., Galia J., Madias N. Assessing acid-base disorders. Kidney Int. 2009;76:1239-1247 DOI: 10.1038/ki.2009.359

29. Adrogue.H. Metabolic.acidosis: Patophysiology, diagnosis and menagment. J Nephrol 2 006;19:S62-69

30. Akolekar R., Syngelaki A., Sarguis R. et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Prenatal Diag 2011;31:66-74

31. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther 2013;33:8-15

32. Albaiges G., Missfelder-Lobos H., Lees C. et al. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. Obstet Gynecol. 2000;96:559-564

33. Allen R., Morlando M., Thangaratinam B. et al. Predictive accurance of second trimester uterine artery doopler indices for stiilbirth:a systemic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47:22-27

34. Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte G. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-riskpregnancies.Cochrane Database Syst Rev 2010;20:.CD007529.DOI:10.1002/14651858.C D007529. pub2

35. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion 303: inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. Obstet Gynecol. 2004;104(4):903

36. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. Pediatrics 2006;117;1444 DOI: 10.1542/peds.2006-0325

37. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg 1953;32:260-267

38. Arcangeli T., Thilaganathan B., Hooper R. et al. Neurodevelepmental delay in small babies at term: a systemic review. Ultrasound Obstet Gynecol.2012; (3):267-275

39. Aslam H. Saleem. S., Afzal R. Risk factors of birth asphyxia. Italian Journal of Pediatrics 2014;40(1):94

40. Audibert F., Boucoiran I., An N. et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women.Am J Obstet Gynec ol. 2010;203(4):383.e1-8 DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.014

41. Avagliano L., Bulfamante G., Morabito A. et al. Abnormal spiral artery remodeling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. J Clin Pathol 2011;64:1064-1068

42. Ayers P., Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acide-base disorders. Nutr Clin Pract.2008;28:122-127 DOI: 10.1177/088453360831453

43. Azzopardi D., Strohm B., Edwards A. et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a.clinical.trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94: F260–264.DOI: 10.1136/adc.2008.146977

44. Bahlmann F., Fittschen M., Reinhard I., Wellek S., Steiner E. Reference values for blood flow velocity in the uterine artery in normal pregnancies from 18 weeks to 42 weeks of gestation calculated by automatic Doppler waveform analysis Ultraschall Med. 201 2;33(3):258-264

45. Banks E., Miller D. Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(6 Pt 1):1461-1463 DOI: 10.1016/S0002-9378(99)70037-2

46. Barker D. Adult consrguences of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006;49:270-283

47. Barton J., Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 1): 359-372 DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181801d56

48. Barkovich A., Westmark K., Bedi H., Partridge J., Ferriero D., Vigneron D. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia preliminary report. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:1786-1794

49. Baschat A, Weiner C. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(1 Pt 1):154-158

50. Baschat A. Gembruch U., Reiss I. Relationship between arterial and venosus Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:407-413

51. Baschat A., Gembruch U., Harman C. The seguence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens.Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:571-577

52. Baschat A. Fetal responses to placental insufficiency- an update. BJOG 2004;111:1031-1041 DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00273.x

53. Baschat A. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23:111-118

54. Baschat A., Güclü S., Kush M. et al. Venous Doppler in prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):277-284 DOI:10.1016/j.ajog.2003.11.028

55. Bashat A. Doppler, cardiotocography and biophysical profile Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26:347-351

56. Baschat A., Hashmi N., Kush M. et al. Relationship between prenatal Doppler findings and neurodevelopmental outcome at 2 years of age in intrauterine growth restriction(IUGR) Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26:348

57. Baschat A., Galan A., Bhide A. et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution ot test result Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:41-47 DOI: 10.1002/uog.2657

58. Baschat A., Cosmi E., Bilardo C. et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. Obstet Gynecol. 2007;109:253-261

59. Baschat A., Viscardi R., Hussey- Gardner B. et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction relationship with antepartum surveillance parameters.Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:44-50 DOI: 10.1002/uog.6286

60. Baschat A. Fetal growth restriction from observation to intervention. J Perinat Med. 2010; 38:239-246 DOI:10.1515/jpm2010.041

61. Basic newborn resuscitation: a practical guide World Health Organization WQ 450 98BA 1998,38

62. Batlorri E., Martinez C., Herraiz P. et al. Elevated uterine arteries resistances at 19-22 and 24-28 weeks' gestation and fetal growth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(suppl.1):1-50

63. Batool A., Bhutta Z. Birth Asphyxia in Developing Countries: Current Status and Public Health Implications. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006;36:178-188 DOI:10.1016/j.cppeds.2005.11.002

64. Becker R., Vonk R., Vollert W. et al. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks- expirience of 10 years 2003;22:54

65. Beeby P., Elliott E., Henderson-Smart D., Rieger I. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. Arch Dis Child 1994;71:F93-96

66. Bergman E., Axelsson O., Kieler H. et al. Relative growth estimate from self-administered symphysis fundal measurements. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:179-185

67. Berend K. Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, irrational and controversial. J Nephrol.2013;26-254-265 DOI: 10.5301/jn.5000191

68. Berend K. de Vries A., Gans R. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014;371:1434-1445 DOI: 10.1056/NEJMra1003327

69. Bernstein I., Horbar J., Badger G. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(1 Pt 1):198-206

70. Bellamy L., Casas J., Hingorani A., et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007; 335(7627):974-980 DOI:10.1136/bmj.39335.385301.BE

71. Belloti M., Pennati G., De Gasperi C., Battaglia F., Ferazzi E. Role of ductus venosus in distribution blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H1256-1263

72. Bellotti M., De Gasperi C. et al. Cardiocirculatory changes in IUGR fetuses: longitudinal guantitative Doppler analysis Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28:391-398

73. Belotti M., Pennati G., Ferazzi E. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29: 100-101 DOI: 10.1002/uog.3897

74. Bhimarao, Nagaraju R., Bhat V., Gowda P. Efficacy of Transcerebellar Diameter/Abdominal Circumference Versus Head Circumference/Abdominal Circumference in Predicting Asymmetric Intrauterine Growth Retardation J Clin Diagn Res. 2015; 9 (10):TC01-5 DOI: 10.7860/JCDR/2015/14079.6554

75. Bhide A., Acharya C., Bilardo M. et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):223-239 DOI: 10.1002/uog.12371

76. Bhutta Z. Pathophysiology of birth asphyxia. Spec Pak J Med Sci 1992;8:28-37

77. Bilardo C.,Wolf H., Stigner R. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction.Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23:119-125

78. Borruto F., Comparetto C., Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: Role of fetal lactate. Arch Gynecol Obstet. 2008; 278(1): 17-22 DOI: 10.1007/s00404-007-0531-1

79. Boulet S., G.Alexander, H. Salihi et al. Fetal growth risk curves:defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:1571-7 DOI: 10.1016/j.ajog.2006.03.069

80. Brodski J., Morsing E., Malcus P. et al. Early intervention in menagment of very preterm growth restricted fetuses: two year outcome of infans delivered on fetal indication before 30 gestational weeks. Ultrasoun Obstet Gynecol. 2000;34:288-296

81. Brodski J., Morsing E., Malcus P. ey al. Outcome after active delivery before 30 gestational weeks of pregnancies complicated by fetal growth restriction and ARED flow. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30:505-511

82. Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K. et al. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. New WHO estimates of the cases of child deaths. Lancet 2005;365:1147-1152 DOI:10.1016/S0140-6736(05)71877-8

83. Burton G., Woods A., Jauniax E. et al. Rheological and physiological consegueences of conversion of the material spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. Placenta 2009;26(8):641-647 DOI: 10.1016/j.placenta.2009.02.009

84. Calvert J., Zhang J. Pathophysiology of an hypoxicischemic insult during the perinatal period. Neurol Res 2005;27:246-260

85. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1977; 84(3):165-74

86. Cameroni I., Roncaglia N., Crippa I. et al. Uterine artery Doppler in a risk population: What's role in the prediction of severe pregnancy complications. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(3):421-422 DOI: 10.1002 / uog.5992

87. Carvalho A., Arisoy R., Papageorghio A. et al. Anomalous umbilical venous drainage: pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 44:48-49

88. Casey B., McIntire D., Levono K. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. N Engl J Med 2001;344:467-471

89. Chauhan S., Scardo J., Hendrix N. et al. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. J Reprod Med 1999; 44(11):969-73

90. Chang T., Robson S., Boys R., Spencer J. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol 1992;80:1030 –1038

91. Chao C., Zaleski C., Patton A. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. Radiographics 2006;26 (Suppl 1): S159-72 DOI: 10.1148/rg.26si065504

92. Chua S.,.Wong M.,.Su Tina et al. Accuracy of a hand-held lactate meter in measuring umbilical cord blood lactate at all lactate levels Open Journal of Obstetrics and Gynecology 2014;4: 47-53 DOI: 10.4236/ojog.2014.41009

93. Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gotsch F. et al. The maternal plasma soluble vascular endothelial grpwth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA as the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. J Maternal Fetal Neonatal Med 2008;21:25-40 DOI: 10.1080/14767050701832833

94. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricans and Gynaecologists. Use and abuse of the Apgar score. Pediatrics 1996;98:141-142

95. Cosmi E., Saccardi C., Salvador L. et al. Temporal seguence of haemodynamic chsnges in severe IUGR fetuses: a randomized study. Ultrasound Obstet Gynecol.2005;26:445-451

96. Cosmi E., Funai E., Bogana G. Integrated Doppler and BPS in severe IUGR fetus predict neonatal outcome.Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(3):357-358

97. Cosmi E., Saccardi C., Berghella V. et al. Perinatal outcome does not differ in IUGR fetuses born from normotensive women versus IUGR from preeclamptic women: a multicenter study Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:S1:138 DOI: 10.1002/uog.6883

98. Cosmi E., Rapon M., Visentin S. Prenatal scale for cardiovascular risk in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:25-26

99. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. Lancet 2003;361:736-742

100. Cruz-Lemini M. Crispi F., Valenzuela- Alcaraz et al. Postnatal persistence of fetal cardiac remodeling in 6 month-old infants with intrauterine growth restriction Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:40

101. Cuckle H., Screening for pre-eclampsia lessons from aneuploidy screening. Placenta 2011;32:542-548 DOI: 10.1016/j.placenta.2010.07.015

102. Dahlback C., Pihsgard M., Gudmundsson S. Abnormal ductus venosus pulsatility index in the absence of concurrent umbilical vein pulsations does not indicate worsening fetal condition.Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:322-328

103. Dahlback C., Myren O., Gudmundsson S. Alterations in ductus venosus velocity indices in relation to umbilical venous pulsations and perinatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand.2016;95(6):645-651. DOI: 10.1111/aogs.12811

104. Dayal A., Manning F., Berck D., Mussalli G., Avila C., Harman C. et al. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181 (5 Pt 1):1231-1236

105. Dashe J., McIntire D., Lucas M., Leveno K. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2000; 96(3):321-7

106. De Graaf-Peters V., Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system:what is happening when? Early Hum Dev 2006;82:257-266.DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013

107. De Jong C., Francis A., Van Geijn H. et al. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15(1):36-40.DOI:10.1046/j.1469-0705.2000.00001.x

108. Deka D. Comparison of umbilical artery Doppler velocimetry with biophysical profile in monitoring high risk pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:117-123

109. Del Rio M., Martines A., Olivella A. et al. Doppler assessment of the aortic isthmus in fetuses with intrauterine growth restriction and placental insufficiency. Ultrasound Obstet Gynecol.2006:28(4):464-470

110. De Vries L., Eken P., Dubovitz L. The spectrum of leucomalacia using cranial ultrasound. Behav Brain Res 1992;49:1-6

111. Devisme L., Merlot B., Ego A., Houfflin-Debarge V., Deruelle P., Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. Int. J. Gynaecol Obstet 2013; 120(2): 165-168 DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.08.023

112. Devoe L., Jones C. Nonstess test: evidence based use in high-risk pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2002;45(4):986-992

113. Dilenge M., Majnemer A, Shevell M. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. J Child Neurol 2001;16(11):781-92

114. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330(7491):565

115. East C., Leader L., Sheehan P. et al. Intrapartum fetal scalp sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. Cochrane Database of Syst Rev 2015;(5): CD006147 DOI:10.1002/14651858.CD006174.pub3

116. Ebbing C., Rasmussen S., Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 287-296 DOI: 10.1002/uog.4088

117. Ebbing C., Rasmussen S., Godfrey K.et al. Redistribution pattern of fetal liver circulation in intrauterine growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88: 1118-23 DOI: 10.1080/00016340903214924

118. Eixarch E., Batalle D., Munoz-Moreno E. et al. Brain connectivity in one-year old intrauterine growth restricted infants is abnormal and correlates with neurodevelopment at two years of age. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40: 37-38

119. Ekert P., Perlaman M., Steinlin M. et al. Predicting the outcome of post asphyxial hypoxic-ischemic encephalophaty within 4 hours of birth. J Pediatr. 1997;131:613-617

120. Ehrenkranz R., Walsh M., Vohr B. et al. Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2005;116(6):1353-1360

121. Ellis M., Shrestha L., Shrestha P. et al. Clinical predictors of outcome following mild and moderate neonatal encephalopathy in term newborns in Kathmandu, Nepal. Acta Pediatr. 2001;90(3):316-322

122. Espinoza J., Romero R., Meye K. et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. J Perinat Med 2006;34:447-458

123. Espinoza J., Romero R., Nirn J. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. Am J Obstet Gynecol. 2007;196:326-331

124. Espinoza J., Kusanovic J., Bahado-Singh R. et al. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? Ultrasound Med 2010;29:1103-1115 DOI: 10.7863/jum.2010.29.7.1103

125. Espinoza J., Uckele J., Starr R. Angiogenic imbalance:the obstetric perspective. Am Obstet Gynecol. 2010;17:203-208

126. Espinoza J., Espinoza A. Pre-eclampsia: maternal manifestation of fetal adaptive response? Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;4:367-370 DOI: 10.1002/uog.10067

127. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia:a role of the fetus? Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;4:373-382 DOI: 10.1002 / uog.12280

128. Ferrazzi E., M. Bozzo, Rigano S. et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory of the severely growth- restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19:140-146

129. Fernandes-Blanco L., Peguero A., Eixarch E. et al. Pregnancy and perinatal outcomes in a cohort of second trimester intrauterine growth restricted (IUGR) fetuses..Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(suppl.1):1-50

130. Ferrazzi E., S.Rigano, A. Padoan et al. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns .Placenta.2011;32:487-492.DOI: 10.1016/j.placenta.2011.04.004

131. Ferriero D. Neonatal brain injury. N Engl J Med. 2004;351:1985-1995

132. Ferriero D. Oxidant mechanisms in neonatal hypoxia-ischemia. Dev. Neurosci 2001;23:198-202 DOI:10.1159/000046143

133. Figueras F., Martinez J., Puerto B. et al. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 250–255 . DOI: 10.1002/uog.60

134. Figueras F., Benavides A., Del Rio M. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction:longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33:(1):39-43 DOI: 10.1002/uog.6278

135. Figueras F., Cruz-Martinez R., Sanz-Cortes M. et al. Neurobehavioral outcome of early-onset growth restricted fetuses with and without brain sparing. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:S1:40

136. Figueras F., Cruz-Martinez R., Sanz-Cortes et M. al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;(3):288-294 DOI: 10.1002/uog.9041

137. Figueres F., Savchev S. Truito S. et al. An integrated model with classification criteria to differentiate late-onset fetal growth restriction vs.smal-fo-gestational age. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;14:47-54

138. Fily A., Pierrat V., Delporte V. et al. Factors associated with neurodevelopment outcome at 2 years after very preterm birth:the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. Pediatrics 2006;117:357-366

139. Flood K., Unterscheider J., Daly S., Geary M., Kennelly M. et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. Am J Obstet Gynecol 2014;211:288.e1-e5

140. Forsbland K., Källèn K., Marsál K. et al. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational week. Acta Paediatr.2007:96(2):166-171

141. Fratelli N., Magri R., Zanardini C. Ductus venosus velocity ratios for prediction of neonatal cardiac dysfunction in early severe fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(suppl.1):1-50

142. Freire D., Cecati J., Paiva C. Symphysis-fundal height curve in a diagnosis of fetal growth deviations. Rev Saude Publica 2010;44:1031-1038

143. Garite T., Clark R., Thorp A. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:481-487

144. Geva R., Eshel R., Leitner Y. et al. Memory function of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. Brain Res 2006; 1117:186-194

145. Gilstrap L., Oh W. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricans and Gynaecologists. Care of neonate. Guidelines for perinatal care. Pediatrics 2002;196-197

146. Gjernis A., Staer- Jensen J., Jorgensen J. et al. Umbilical cord blood lactate: A valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol.2008; 139(1):16-20

147. GRIT Study Group: A randomized trial of timed delivery for the compromised preterm fetus:short term outcome and Bayesian interpretation. BJOG 2003;110:27-32 DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.02014.x

148. Grivell R., Alferevic Z., Gyte G., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 20;(1):CD007863 DOI: 10.1002/14651858.CD007863.pub2

149. Gonzalez F.,.Miller S. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral.palsy? Arch. Dis. Child. Fetal.Neonatal.Ed.2006;.91:F454–459
DOI: 10.1080/14767050701832833

150. Gómez O., Figueras F., Martínez M. et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. Ultrasound Obstet and Gynecol.2006;28(6): 802-808 DOI: 10.1002/uog.2814

151. Gómez O., Figueras F., Fernández S., Bennasar M., Martínez J., Puerto B., Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32: 128–132 DOI: 10.1002/uog.5315

152. Gomes O., Roig M., Mazarico E., Sabria J. et al. Perinatal outcomes in gestations with intrauterine growth restriction and small for gestational age fetuses,admitted to neonatal unit. Ultrasoung Obstet Gynecol. 2010;36:S1:54

153. [Guideline] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;22 (5):1122-31

154. Hack M., Taylor G., Drotar D. Predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. Pediatrics 2005;116:333-341 DOI: 10.1542/peds.2005-0173

155. Hallan S, Euser A., Irgens L., Finken M., Holmen J., Dekker F. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. Am J Kidney Dis. 2008; 51(1):10-20

156. Hamed H. Intrapartum fetal asphyxia: study of umbilical cord blood lactate in relation to fetal heart rate patterns. Arch Gynecol Obstet. 2013;287(6):1067-1073 DOI:10.1007 / s00404-012-2694-7

157. Hankins G., Koen S., Gei A. et al. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. Obstet Gynecol. 2002;99(5):688-691

158. Hankins G., Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Obstet Gynecol. 2003;102:628-636

159. Hartung J., Kalache K., Hyena C. et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates Ultrasound Obstet Gynecol.2005;25:566-572

160. Harkness U., Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. Clin Perinatol 2004;31: 743 – 764 DOI: 10.1016/j.clp.2004.06.006

161. Harskamp R., Zeeman G. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. Am J Med Sci. 2007 334(4):291-295 DOI:10.1097/MAJ.0b013e3180a6f094

162. Has R., Kaleliogli I., Citil I. et al. The perinatal outcome of 48 IUGR fetuses with ARED. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28:468-476

163. Hay W., Thureen P., Anderson M. Intrauterine growth restriction. Neo Reviews 2001;2: 129-37 DOI: 10.1542/neo.2-6-e129

164. Hecher K., Snijders R., Campbell S. et al. Fetal venous, intracardiac and arterial blood flow measurement in the IUGR fetus has been correlated with fetal blood gases. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:10-15

165. Hecher K., Bilardo M., Stigter H. Monitoring fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:564-570

166. Hegyi T., Carbone T., Anwar M. et al. The Apgar score and its components in the preterm infant. Pediatrics 1998;101:t-81

167. Helwig J., Parer J., Kilpatrick S., Laros R. Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? Am J Obstet Gynecol 1996;174(6):1807–12

168. Hogan L., Ingemarsson I., Thorngren-Jerneck K., herbst A. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? Europian Journal of Obstetrics and Gynecol and Reprod Biol 2007;130:169-175

169. Hon. E, Quilligan H. The classification of the FHR Patterns, Con. Med.Fondation. 1967;31:779-786

170. Hussain F., Gilshenan K., Gray H. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? J Pediatr Child Health.2009;45(5):263-267

171. Inder T., Volpe J. Mechanisms of perinatal brain injury. Semin Neonatol 2000;5:3-16

172. Jacobson L., Dutton G. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. Surv Ophthalmol 2000;45(1):1-13

173. James L., Weissbort I., Prince D., Holaday D., Apgar V. The acid-base status of human infant in relation of birth asphyxia and the onset of respiration. J.Pediatr. 1958;52:379-394

174. Jelks A, Cifuentes R, Ross M. Clinician bias in fundal height measurement. Obstet Gynecol. 2007; 110(4):892-899

175. Jensen A., Garnier Y., Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;84:155

176. Kaijser M., Bonamy A., Akre O. et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. Circulation. 2008;117(3):405-410 DOI: 10.1116.107.710715

177. Kanagawa T., Ishii K., Sasahara J. et al. Factors associated with the pattern of Doppler deterioration in severely growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(suppl.1):1-50

178. Kane S., Da Silva F., Brennecke S. New direction in the prediction of pre-eclampsia. Aust NZJ Obstet Gynecol 2014;54:101-107 doi: 10.1111/ajo.12151

179. Kattwinkel J., Niermeyer S., Nadkarni V., Tibballs J., Phillips B., Zideman D. et al. Resuscitation of the newly born infant an advisory statement from the pediatric working group of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation.1999;99:1927-1938

180. Kessler J., Rasmussen S., Hanson M., Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 28: 890–898 DOI: 10.1002/uog.3857

181. Kessler. J, Rasmussen S., Kiserud T. The fetal portal vein: normal blood flow development during the second half of human pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30:52-60 DOI: 10.1002/uog.4054

182. Khalil A., Maiz N., Garcia-Mandujano R. et al. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increase risk of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:402-410 DOI: 10.1002/uog.13439

183. Kiserud. T., Rasmussen S., Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus". Am J Obstet and Gynecol. 2000;182 (1): 147–153

184. Kiserud T., Rasmussen S., Sethi V. Fetal blood flow distribution to the placenta. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22: 37-44

185. Kiserud, T., Acharya G. The fetal circulation. Prenatal Diagnosis 2004 24 (13): 1049–1059 DOI: 10.1002/pd.1062

186. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:493-503

187. Kiserud T., Kessler J., Ebbing C. et al. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28:143-149 DOI: 10.1002/uog.2784

188. Kiserud T., Ebbing C., Kessler J. Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28:126-136 DOI: 10.1002/uog.2832

189. Kleinrouweler C., Bossuyt P., Thilaganathan B. et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characterstics in identification of nulliparous women at increaswd risk for pree-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013:42:257-267 DOI: 10.1002/uog.12435

190. Koen S.,Gei A.,Lopez S. et al. Prevalence of organ system injury in acute birth asphyxia. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001;184:S133

191. Kok J., Prick L., Merckel E. et al.Visual function at 11 yaers of age in preterm-born children with and without fetal brain sparing. Pediatrics 2007;119:1342-1350

192. Kugelman A., Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia Pediatr Pulmonol. 2011;46(12):1153-65. doi: 10.1002/ppul.21508

193. Kutuk M., Sahin.M, Gorkem S. Comparison of fetal brain apparent diffusion coefficients according to abnormal Doppler grade in early onset intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(suppl.1):1-50

194. La Batide-Alanore, A., Tregouet D., Jaguet D. et al. Familial aggregation of fetal growth restriction in a French cohort of 7,822 term births between 1971 and 1985 Am J Epidemiol 2002; 156(2): 180-187 DOI: 10.1093/aje/kwf002

195. Lackman F., Capawell V., Gagnon R. et al. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:674-682

196. Lalor J., Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1:CD000038 DOI: 10.1002/14651858.CD000038.pub2

197. Lausman A, Kingdom J., Gagnon R et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35(8):741-57

198. Lawn J., Shibuya K., Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. Bull World Health Organ 2005;83:409-17

199. Lee H., Subeh M., Gould J. Low Apgar score and mortality in extremely preterm neonates born in the United States. Acta Paediatr 2010;99(12):1785-1789 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01935.x

200. Lees C., Marlow N., Arabin B. et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(4):400-8. DOI: 10.1002/uog.13190

201. Leuthner S., Ug. D. Low Apgar score and the definition of birth asphyxia. Pediatr Clin N Am 2004;51:737-745 DOI: 10.1016/j.pcl.2004.01.016

202. Levine R., Maynard S., Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004; 350(7):672-83

203. Levine R., Lam C, Qian C. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med. 2006; 355(10):992-1005

204. Lie K., Groholt E., Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birth weight infants: population based cohort study. BMJ.2010;341:C300

205. Lincetto O. Birth Asphyxia - Summary of the previous meeting and protocol overview. Milano World Health Organization 2007

206. Lindstrom K., Lagerroos P., Gillberg C., Fernell E. Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. Pediatr. Neurol. 2006;(35):268–274

207. Lin C.,Su S., River L. Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:1535-1541 DOI: 10.1016/0002-9378(91)91433-W

208. Lina F., Rollins N., Morris M. et al. Perinatal Acidosis and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Preterm Infants of 33 to 35 Weeks' Gestation. J Pediatr. 2012; 160(3): 388–394. DOI:10.1016/j.jpeds.2011.09.001

209. Liston R., Crane J. et al. (SOGC clinical practice guidelines) Fetal health surveillance in labour. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2002;24:250–62 ISSN 1701-2163

210. Liston R., Sawchuck D., Young D. Fetal health Surveillance:antepartum and intrapartum Consensus Guideline JOGC 2007;29(9):1-56

211. Lopes L., Sa R., Marinho P. et al. Doppler flow in the fetal circulation-IV. Indices from ductus venosus - cut off point. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:132

212. Low J., Victory R, Derrick E. Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. Obstet Gynecol. 1999;93(2):285–91

213. Low J. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(5):957–959

214. Low J., Handley-Derry M., Burke S. et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning defects at age 9 to 11 years. Am J Obstet Gynecol. 1992;167:499-505

215. Low James A. Intra-partum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1997;176:957-959

216. Macones G., Hankins G., Spong C. et al. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring : update on definitions, interpretation, and research guidelines. Obstet Gynecol. 2008;112:661-666

217. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ 1999;319(7216):1054–1059

218. Malin G., Morris R. Khan. K. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010; (340) :1471-147 DOI: 10.1136/bmj.c1471

219. Mandruzzato G., A.Antsaklis, F.Botte et al. Inrauterine restriction (IUGR). J Perinatal Med 2008;36:277-281 DOI: 10.1515/JPM.2008.050

220. Maning F., Snijders R., Harman C. et al. Fetal biophysical profile score. Coreletion with antepartum umbilical venosus fetal pH. Am J Obstet Gynecol. 1993;169:755-763

221. Manning F. Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score. Clin Obstet Gynecol 1995;38(1):26–44

222. Manning F. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. Clin Obstet Gynecol. 2002;45(4):975-85

223. Manktelow B., Lal M., Field D. et al. Antenatal corticosteroid and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010;95(2):F95-98 DOI:10.1136/adc.2009.170340

224. Mari G., Uerpairojkit B., Copel J. Abdominal venous system in the normal fetus. Obstet Gynecol. 1995; 86:729-733

225. Mari G., Deter R., Hanif F et al. Sequence of cardiovascular changes occurring in severe IUGR fetuses-part II. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28:390-397

226. Maynard S., Min J., Merchant J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;11:649-658 DOI: 10.1172/JCI200317189

227. Maroni E., Youssef A., Arcangeli T. et al. Increased uterine artery pulsatility index at 34 weeks and outcome of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011;4: 395-399

228. Mavrides E., Moscoso G., Carvalho J., Campbell S., Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetuses at 14-19 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:598-604

229. Mavrides E., Moscoso G., Carvalho J., Campbell S, Thilaganathan B. The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation:histological and morphometric studies. Ultrasound Obtet Gynecol.2002;19:39-46

230. Miler J., Turan S., Baschat A. Fetal growth restriction. Semin Perinatol 2008;32(4):274-280 DOI: 10.1053/j.semperi.2008.04.010

231. Moldenhauer J., Stanek J., Warshak C. et al. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age depent. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1173-117

232. Moore R., Ong S., Tyler D. et al Spiral artery blood volume in normal pregnancies and those compromised by pre-eclampsia. NMR Biomed 2008;21:376-380

233. Mongeli M., Biswas A. Menstrual age-dependent systematic error in sonographic fetal weight estimation: a mathematical model. J Clin Ultrasound 2002;30:139-144 DOI: 10.1002/jcu.10051

234. Morsing E., Asard M., Ley D. Cognitive function following intrauterine growth restriction and very preterm birth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:S1:40 DOI: 10.1542/peds.2010-182

235. Morales- Rosselo J., Khail A., Morlando M. et al. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure ti reach growth potentianal at term. Ultrasoun Obstet Gynecol. 2014;43:303-310

236. Morales P., Diego Bustamante D., Pablo Espina-Marchant P. et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? EPMA 2011;2(2):211-230 DOI: 10.1007/s13167-011-0100-3

237. Morrison J., Duffield J., Muhlhausler B. et al. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. Pediatr Nephrol 25;2010:669-77 DOI: 10.1007/s00467-009-1407-3

238. Moster D., Lie R., Irgens L. et al. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy:a population-based study in term infants. Pediatrics 2001;138:798-803

239. Moss W., Darmstadt G., Marsh D. et al. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. J. Perinatol 2002;22(6):484-495 DOI:10.1038/sj.jp.7210743

240. Ngoc N., Merialdi M., Abdel-Aleem H., Carroli G., Purwar M., Zavaleta N. et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. Bull World Health Organ.2006;84(9):699-678

241. Nelson J. Symphisys-fundal height measurement in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000944 DOI: 10.1002 / 14651858.CD000944

242. Nelson J.,Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000073 DOI: 10.1002/14651858.CD000073

243. Nilsson E. Salonen Ros H.,Thangaratinam B. et al. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. BJOG 2004;111(3):200-206

244. Nelson K. Neonatal encephalopathy: etiology and outcome. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 292

245. Nicolaides K. Turning the pyramid of prenatal care. Fetal Diagn Ther 2011;29:183-196 DOI: 10.1159/000324320

246. Nordstrom L. Lactate measurements in scalp and cord arterial blood. Curr Opin Obstetr Gynecol. 2001; 13: 141-145 DOI: 10.1097/00001703-200104000-00008

247. Ogden H., G. Hildebrand G., Page E. Rise in blood pressure during ischaemia of the gravid uterus. Proc Soc Exp Bio Med 1940;43:49-51

248. Onwudiwe N., Yu C., Poon L. et al. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(7):877-883 DOI: 10.1002/uog.6124

249. Oros D., Pueyo V., Altemir I. et al. Different pathways of neuronal and cognitive development in children born after late onset growth restriction or late prematurity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40:123-128

250. Pagani G., D'Antonio F., Khalil A. et al. Reduced fetal movements at term: association to second trimester uterine artery Doppler assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:67-68

251. Pagani G., D'Antonio F., Khalil A. et al. Increased third trimester uterine artery Doppler indices are associated with hypoxemia at term. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:86

252. Papageorghiou A., Yu C., Cicero S. et al. Second trimester uterine artery Doppler screening in inselect population: a review. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:78-88 DOI: 10.1080/jmf.12.2.78.88

253. Papageorghiou A., Yu C., Nicolaides K. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2004;18:383-396 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.02.003

254. Papile L. The Apgar score in the 21 st century. N Engl J Med. 2001;344:519-520

255. Paris A., Maurice-Tison S., Coatleven F., et al. Interest of lactate micro-dosage in scalp and umbilical cord in cases of abnormal fetal heart rate during labor. Prospective study on162 patients.J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 2012;41(4):324-332 DOI:10.1016/j.jgyn.2012.12.013

256. Parra- Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. Predictor of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41:538-544 DOI: 10.1002/uog.12264

257. Parra-Saavedra M., Crovetto F. , Triunfo S. et al. Neurodevelopmental outcome of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:46-47

258. Parretti E., Mealli F., Magrini A. et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. Ultrasound Obstet Gynecol.2003;22:160-165 DOI: 10.1002/uog.194

259. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment [Cochrane review]. In: Cochrane Database of Systematic Reviews 1999 Issue1:CD001068. DOI: 10.1002/14651858.CD001068

260. Perlmann J. Intra-partum asphyxia and cerebral palsy:is there a link? Clinics In Perinatology 2006;33:335-353

261. Pijnenborn R., Vercruydde L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy:.fact and controversies.Placenta.2006;27:939-958.DOI: 10.1016/j.placenta.2005.12.006

262. Pinheiro J. The Apgar cycle:a new view of familiar scoring system. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F70-72

263. Pinchefsky E., Al-Macki N., Shevell M. Term intra-partum asphyxia:An analysis of acute non-specific supportive criteria and non-CNS organ injury. European journal of Paediatric Neurology 2010;14:313-319

264. Poon L., Kametas N., Maiz N. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension 2009; 53:812-818

265. Prefumo F., Bhide A., Hollis B. et at. Longitudinal variation of uterine artery waveforms and birth weight. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:55

266. Proctor L., Toal M., Keating S., Chitayat et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(3):274-82 DOI: 10.1002/uog.7308

267. Richardson D., Grey J., McCormick et al. Score for Neonatale Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. Pediatrics 1993;91:617-622

268. Rigano S., Ferrazzi E., Bower S. et al. Abnormal ductus venosus doppler independently predicts poor perinatal outcome in fetuses delivered for severe early placental insufficiency: multicenter cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28:391-392

269. Rigano S., M.Bozzo, E.Ferrazzi et al. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus:a longitudinal study. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:834-838 DOI: 10.1067/mob.2001.117356

270. Rizzo G., Capponi A., Arduini D. et al. The value of fetal arterial cardiac and venosus flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. Br J Obstet Gynecol. 1995;102:963-969

271. Romero R., Kalache K., Kadar N. Timing the delivery of preterm severely growth-restricted fetus:venosus Doppler, cardiotocography or biophysical profil? Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19:118-121

272. Rutherford M., Ward P., Allsop J.et al. Magnetic resonance imaging in neonatal encephalopathy. Early Hum Dev 2005; 81: 13–25 DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.011

273. Rutherford M, Ramenghi L., Edwards A., Brocklehurst P., Halliday H., Levene M. et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2010;9:39–45 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70295-9

274. Salomon L., Bernard J., Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20–36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29: 550–555 DOI: 10.1002/uog.4019

275. Sanz-Cortes M., Padilla N., Falco C. et al. Assessment of brain volumetry and neurodevelopment of preterm born infants with and without IUGR at 12-18 months of age. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:S1

276. Sanz-Cortes M., Egana-Ugrinovic G., Bazian-Arcos C. et al. Fetal brain cortical development and corpus callosum morphometry assessed by MRI as predictors of an abnormal neurodevelopment outcome at 2 years of age in term small for gestational age-born infants. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:46-52

277. Sarnat H., Sarnat M. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Nerol 1976;33:696-705

278. Savchev S., Cortes- Sanz M., Cruz-Martinez R. et al. Neurodevelopment outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:201-206 DOI: 10.1002/uog.12391

279. Schwarze A., Gembruch U., Krapp M. et al. Qualitative venosus Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted with ARED flow in the umbilical artery-correlation with short-term outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25:573-579 DOI: 10.1002/uog.1914

280. Shah S.,Tracy M., Smyth J. Postnatal lactate level as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. J Perinatol 2004;24:16-20

281. Shankaran S, Laptook A., Ehrenkranz R. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574-1584

282. Shevell M. The ”Bermuda Triangle”of neonatal neurology:cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intra-partum asphyxia. Seminars in Pediatric Neurology 2004;11:24-30

283. Signore C., Freeman R., Spong C. Antenatal testing- A Reevaluation. Obstet Gynecol 2009;113(3):687-701 DOI: 10.1097/AOG.0b013e318197bd8a

284. Singh T.,Lacovella C.,Bhide A. et al. Reducing stillbirth at term: role of mid-trimester uterine artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(Issue S1):6

285. Smulian J., Avanth C., Vintzileos A., Guzman E. Revisiting sonographic abdominal circumference measurements: a comparison of outer centiles with established nomograms. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 18: 237–243 DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.473.x

286. Spencer K., Yu C., Savidou M . et al. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free-β-human chorionic gonadotropin, activin A at 22+0 to 24+6 weeks' gestation.Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:658-663 DOI: 10.1002/uog.2676

287. Spencer K., N. Cowans, Chefetz I. et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29:128-134 DOI: 10.1002 / uog.3876

288. Steegers E., von Dadelszen P., Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lanset 2010:376:631-644 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6

289. Stepan H., Geipel A., Schwarz F. et al. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion Am J Obstet Gynecol. 2008;198:175- 180 DOI: 10.1016/j.ajog.2007.08.052

290. Sterne G, Shields L., Dubinsky T. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. J Clin Ultrasound 2001; 29: 146–151

291. Struijk C., Mathews J., Loupas T., Stewart P. , Clark B., Steegers P., Wladimiroff W. Blood pressure estimation in the human fetal descending aorta. Ultrasound Obstet and Gynecol.2008 32 (5): 673–81 DOI: 10.1002/uog.613

292. Stoll B., Hansen N., Bell E. et al. Neonatal outcome of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010;126(3):443-456 DOI: 10.1542/peds.2009-2959

293. Szunyogh N., Thuring A., Gonzalez R. Ductus venosus systolic and early diastolic wave indices:new markers of preterminal changes in cardiac function. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;228:392

294. Tan K., Sabapathy A. Fetal manipulation for facilitating tests of fetal well-being [Cochrane review]. In: Cochrane Database of Systematic Reviews 2001 Issue 4:CD003396 DOI: 10.1002/14651858.CD003396.pub2

295. Tanis J., D.Scmitz, M. Boelen et al. In early-onset intrauterine growth restriction no differences in neonatal circulation were found between normal and abnormal ductus venosus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44:41

296. Taylor R., Grimwood J, Taylor R. et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):177-82

297. Tchirikov M., Schroder H., Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanism, diagnostic methods and medical importance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:452-461 DOI: 10.1002 / uog.2747

298. Thadhani R, Mutter W., Wolf M. et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(2):770-5 DOI: 10.1210 / jc.2003-031244

299. Thilaganathan B. Predictor of IUGR/pre-eclampsia:uterine artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:54-59

300. Thorngren-Jerneck K., Herbst A. Low 5-minute Apgar score:a population-based register study of 1 million term births. Obstet Gynecol. 2001;98(1):65-70

301. Torrance H., Bloemen M., Mulder E. et al. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:171-177 DOI: 10.1002/uog.7627

302. Toh V. Early predictors of adverse outcome in term infants with post-asphyxial hypoxic ischaemic encephalopathy. Acta Paediatrica 2000;89:262-264

303. Tolsa C., Zimine S., Warfield S. et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. Pediatr Res 2004;56:132-138

304. Triunfo S., Crispi F., Gratacos E. et al. Prediction of fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation..Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(suppl.1):1-50

305. Turan S., Turan O., Berg C. et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 750–756 DOI: 10.1002/uog.4101

306. Turan O., Turan S., Berg C. et al. Predictors of cardiovascular deterioration in placenta-based fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32:353-357

307. Turan O., Turan S., Berg C. et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus floe and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;3:295-302

308. Turan O., Turan S., Saparo L. Et al. A semi-quantative classification of ductus venosus blood flow patterns. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:115-120

309. Unterscheider J.,S. Daly, M.Geary et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction-result of the multicenter prospective PORTO study. Am J Obstet Gynecol. 2008;2013:290 e 1-6 DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.007

310. Velauter L., Zamora J., Aguilina et al. Prediction of pre-eclampsia using first trimester uterine artery Doppler: meta-analys of 43 122 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:49-52

311. Velauthar L., Plana M., Kalidindi M. et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;43(5):500–507 DOI: 10.1002 / uog.13275

312. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med.2006;12(6):642-649 DOI: 10.1038/nm1429

313. Visentin S., F.Cavallin, Zanardo V. et al. Neonatal outcome in intrauterine growth restricted and small for gestational age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:S1:54

314. Vergani P, Roncaglia N., Locatelli A. et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 1213–1218

315. Whitelaw A, Thoresen M, Lagercrantz H. et al. Clinical assessment and therapeutic interventions for hypoxic-ischaemic encephalopathy In the full term infant. The Newborn Brain 2002; 415-443

316. White C., Henderson J., Kohan R. et al. Accurate prediction of hypoxic-ischaemic encephalopathy at delivery: A cohort study.J Maternal-Fet Neonl Med. 2012; 25: 1653-1659. DOI:10.3109/14767058.2011.653421

317. Westergaard H., Langhoff-Ross J., Ligman G. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies:use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17:466-476 DOI:10.1046/j.1469-0705.2001.00415.x

318. Wiberg N., Kallen.K., Herbst.A. et.al. Lactate concentration in umbilical cord blood is gestational age-dependent: a population-based study of 17 867 newborns. BJOG 2008;115(6) :704–709 DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01707.x

319. Wiberg N., Källén K., Olofsson P. et al. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentration. BJOG 2008;115:697–703 DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01708.x

320. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A. et al. A competing risks model in early screening for pre-eclampsia. Fetal Diagn Ther 2012;32:171-178 DOI: 10.1159/000338470

321. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and edical history. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:62.e1-10 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018

322. Yeh P., Emsary K., Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51 519 consecutive validated samples BJOG. 2012 Jun;119(7):824-31 DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x

323. Yu C., Khouri O., Onwudiwe N. et al. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging:relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(3)310-313 DOI: 10.1002/uog.5252

324. Zeitlin J., El Ayoubi M., Jarreau P. et al. Mosaic Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. J. Pediatr. 2010;157(5):733-739 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.05.002

ПРИЛОЖЕНИЕ 1:

ФИШ

Номер:

Име:

ИУРП и прееклампсия

ИУРП

ПРМ-

ВТР-

АНАМНЕЗА

ФЗ-

МЗ-

Менструален цикъл- менархе- , интервал- , продължителност-

Тегло- преди/след- кг

Наддала-

Ръст- см

RR- mmHg

Отоци-

Белтък -

Ехография

BPD mm -

HC mm -

AC mm -

FL mm -

EFW g -

Pl -

Степен на зрялост-

AFI-

Доплерово изследване

Aut PI-

AUMB PI-

MCA PI-

CRP-

DV PIV-

Кардиотокографско изследване

ОСЧ- удара/минута

Реактивност на записа-

Наличие на спонтанни децелерации в записа-

Раждане

Нормално раждане-

Цезарово сечение-

Индикации-

Данни за новороденото

АКС

pH-

BE-

Апгар 1 мин-

Апгар 5 мин-

Интубация-

Интензивно отделение-

Тегло при раждане-

Тегло при изписване-

Перинатална заболеваемост и смъртност-