МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
Медицински факултет –София
Катедра по акушерство и гинекология
СБАЛАГ „Майчин дом” София

д-р Белла Събева Фръндева

АКУШЕРСКО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНТРАУТЕРИННА РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН “ДОКТОР”

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: Медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

проф. д-р Ангел Димитров, дм, дмн.

София 2015 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
Медицински факултет –София
Катедра по акушерство и гинекология
СБАЛАГ „Майчин дом” София

д-р Белла Събева Фръндева

АКУШЕРСКО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНТРАУТЕРИННА РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН “ДОКТОР”

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: Медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

проф. д-р Ангел Димитров, дм, дмн.

София 2015 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение …….. 4

2. Литературен обзор ……... 5

2.1. Определение на термина „Интраутеринна ретардация на плода” . ……. 5

2.2. Честота на интраутеринната ретардация……. 5

2.3. Терминология. ……. . 7

2.4. Видове интраутеринна ретардация…… 8

2.5. Етиология на интраутеринната ретардация…… 12

2.6. Диагноза на интраутеринната ретардация……. 20

2.7. Диагноза на състоянието на интраутеринно ретардирания плод…… 25

2.8. Фетален растеж……. 30

2.9. Скрининг и профилактика……. 33

2.10. Рискове за родения с интраутеринна ретардация плод. 35

2.11. Поведение по време на бременността……. 37

2.12. Рискове и усложнения при бременност с ИУРП…… 42

2.13. Раждане при интраутеринна ретардация на плода…… 43

3. Цел и задачи. …… 46

3.1. Цел…… 46

3.2. Задачи……. 46

4. Материал и методика…… 48

4.1. Материал (пациенти, групи)…… 48

4.2. Методика …… 51

4.3. Използвани статистически методи…… 52

5. Резултати и обсъждане……. 54

5.1. Феталния растеж (тегло и ръст) според срока на

бременността и зрелостта на плода 54
5.2. Характеристика на наблюдаваните групи……. 60
5.2.1. Възраст на жените…… 61
5.2.2. Паритет……. 62
5.2.3. Акушерска анамнеза……. . 65
5.2.4. Придружаващи бременността заболявания…….. 67
5.3. Диагноза на ИУРП……. 71
5.4. Вид и тежест на хипотрофията……. 75
5.5. ИУРП и срок на бременността…… 78
5.6. Хоспитализация и болничен престой ……. 80
5.7. Лечение по време на хоспитализацията……. 83
5.8. Родоразрешение…… 85
5.9. Състояние на плода според начина на родоразрешение.. 87
5.10. Смъртност при хипотрофичните плодове…..... 96
6. Обобщение…… 99
7. Изводи…… 111
8. Приноси…… 113
9. Публикации във връзка с дисертационния труд..... . 114
10. Книгопис……. 116

2. Въведение

Интраутеринната ретардация на плода заема второ място след преждевременните раждания като причина за раждането на деца с ниско за гестационната възраст тегло. Перинаталната заболеваемост при ретардираните плодове е значителна, а перинаталната смъртност е около осем пъти по-висока в сравнение с децата с нормално тегло при раждането. Прогнозата по отношение на физическото и невропсихическото развитие на ретардираните деца е неблагоприятна. Голяма част от заболяванията в зряла възраст, като инсулино-зависим диабет, сърдечно-съдови заболявания и нарушения в мастния метаболизъм се свързват с ИУРП.

Интраутеринната ретардация на плода е истинско предизвикателство към съвременното акушерство поради многото неясноти около това състояние. От изключителна важност е точната диагноза на интраутеринно ретардираните плодове, търсене на причината за тяхното изоставане, провеждането на лечение, когато това е възможно, и избирането на най-подходящо време, място и начин на родоразрешение.

2. Литературен обзор

2.1. Определение на термина интраутеринна ретардация на плода.

Най-честото и разпространено определение за интраутеринна ретардация се приема плод с тегло при раждането под 10-тия персентил спрямо номограмите за съответната гестационна възраст (56, 108, 113, 157). Използват се и други критерии – като плод с тегло под 3-тия, 5-тия, 25-тия персентил или с тегло под две стандартни отклонения (2SD) (7). Употребата на 3-ти и 5-ти персентил за теглото ще долавя само тежките степени на ретардация и ще пропусне някои по-леки, което може да доведе до неблагоприятен изход на бременността (10, 65, 67, 157).

Някои използват за критерии абдоминална обиколка под 2.5-ти персентил, тъй като този ултразвуков параметър самостоятелно най-добре отразява теглото на плода.

Интраутеринно ретардирания плод освен по тегло се различава по много други параметри от нормалния за възрастта си плод. Ретардирания плод се отличава от нормалния по състав на тялото (намалена мастна тъкан, протеини, ДНК и РНК, гликоген и свободни мастни киселини), по промененото тегло на различните органи и по променените телесни пропорции (54).

2.2. Честота на интраутеринната ретардация

Честотата на ретардираните деца варира в зависимост от социални, национални, географски, расови и други фактори. Около една трета от децата с тегло под 2500g са интраутеринно ретардирани . От всички родени в развитите страни около 3-7% са

ретардирани, въпреки напредъка на медицината и заостреното внимание към този проблем (167). В страни с нисък социално-икономически статус честотата на ИУРП достига до 11% - 12% (75).

Честотата на ИУРП зависи и от срока на бременността. При бременностти между 24 и 27 г.с. честотата на ретардираните плодове е 21% (29). При ретроспективно проучване на 29916 прематурно родени между 23 и 32 г.с. Garite TJ и кол (2004г.) установяват честота на ИУРП 4.8% и на SGA – 9.8%, като имащите едното или двете състояния – 12.3%. Прематурно родените според Hamta A, и кол. (2013 г.) са с честота на хипотрофичните плодове от 19%, докато сред родените на термин е 11.5%. Хипотрофията се установява при 53% от недоносените мъртвородени и в 26% при мъртвородените на термин (7).

Честотата зависи и от това какъв норматив ще се използва за оценка теглото на плода. В литературата съществуват редица таблици за феталния растеж, някои от които са създадени твърде отдавна (24, 109, 16, 21, 135). Най-често използвана от педиатрите е таблицата на Babson SG и Benda GL в 52% от заведенията (24), последвана от тази на Lubchenco, Hanseman и Boyd в 42% (119). Таблицата на Babson е вече над 40 години, започва след 26 г.с., стъпката на увеличение на теглото е 500 гр и бройката е малка – само 45 случаи под 30-та седмица на бременността. В 2003 г. T. Fenton си поставя за цел да подобри кривата на Babson за растежа на плода. Той прави метаанализ на няколко публикации и въз основа на тези данни изгражда нова крива за растежа на плода от 22 г.с. до 50-та г.с.

2.3. Терминология.

За сега съществуват известни неясноти в терминологично отношение. Това се дължи на факта, че за едно и също дете съществува термин преди и след раждането. Преди раждането се касае за нарушен фетален растеж, който се обозначава с термините:

- Hypotrophia foetus;
- IUGR – intrauterine growth restriction;
- IUGR – intrauterine growth retardation.

За сега най-подходящ и препоръчван от ACOG е термина IUGR – intrauterine growth retardation за състояния преди раждането.

За след раждането използваните термина са:

- ретардиран
- недоносен
- незрял и ретардиран
- SGA - малък за гестационната възраст (Small for gestational age babies)
- LBW - плод с ниско тегло при раждането (low birth weigth)

След раждането най-приемлив е термина SGA - малък за гестационната възраст, който е описателен и не взема отношение към етиологията, която може да бъде различна. В този термин се обединяват конституционално малки, но здрави плодове и такива с ИУРП, които носят рискове за различни усложнения (92).

Когато в съображение се вземат номограмите за теглото на новороденото в зависимост от срока на бременността към момента на раждането се получава следната терминология:

- Преждевременно родени (прематурни) – родените деца преди 37 гестационна седмица и с тегло, съответстващо на гестационната възраст.
- Прематурни и ретардирани - това са деца, родени преди 37 гестационна седмица, като теглото е по-ниско за съответната гестационна възраст.
- Родени на термин и ретардирани - деца родени след 37 г.с. с тегло по-ниско от това за съответната гестационна възраст. Това са новородени с тегло под 2500 гр.

2.4. Видове интраутеринна ретардация

Клинично ретардираните плодове се подразделят на два подвида – симетрична и асиметрична. Отношението между главичната обиколка (HC) и коремната обиколка (AC) определя типа на ИУРП.

Тип 1 (*симетрична*) ИУРП. Характеризира се с пропорционално забавяне на растежа на главичната обиколка (HC) и коремната обиколка(AC). Обикновено се смята, че симетричната ретардация се проявява в резултат на някакво ранно въздействие, което нарушава процесите на клетъчна хиперплазия. Симетричната ИУРП е характерна за плодове, инфектирани с причинители от групата на TORCH , както и за такива с хромозомни, малки или големи структурни аномалии. Обикновено при симетричната ретардация тимусът е с около 25% по-малък и това най-вероятно е причина за намален клетъчен имунитет при ИУРП.

В тази група влизат и здрави фетуси, които конституционално са по-малки за срока и които имат нисък вътрешен потенциал за растеж. Това са SGA новородени и се характеризират с:

- Ранно намаление на растежа – още преди 30–32 г.с.;
- Забавяне на растежа спрямо номограмата с не повече от 2–3 седмици;
- Феталният растеж е пропорционален, симетричен;
- Ултразвуковата биометрия корелира с теглото, а не с гестационната възраст;
- Няма усложнения в постналния период, характерни за ИУР плодове;
- Нормално развитие на новороденото и по-нататъка.

Когато теглото на SGA новородено е под 3 персентил за срока на бременността може да се предположи, че има съчетание и с интраутеринна ретардация (17). Диагнозата на конституционално малкия плод се прави ретроспективно, след раждането.

Тип 2 (*асиметрична*) ИУРП. Характеризира се с непропорционално забавяне на растежа на АС в сравнение с НС. Асиметричната ретардация се проявява обикновено в резултат на патологично въздействие върху плода в по-късните срокове на бременността (прееклампсия, хипертония, хроничен пиелонефрит, сърдечно-съдови заболявания, диабет и др.), при което се получава прогресивна плацентарна инсуфициенция. При асиметричната хипотрофия има преразпределение на кръвотока в плода с цел запазване кръвотока във важните органи – мозък и сърце. С намалено кръвоснабдяване остават белите дробове, черния дроб и бъбреците, поради което тези плодове са с олигохидрамнион, дихателни затруднения след раждането и нарушения в кръвосъсирването.

Отношението на симетричната към асиметричната хипотрофия според авторите се движи от 70 до 80% за симетричната и между 20 и 30% за асиметричната (167). Ретардацията понякога може да започне

като асиметрична, но продължаващото въздействие на предизвикващия фактор може да направи невъзможно подържането на растежа на феталния мозък. Отношението HC/AC придобива нормални стойности, а плодът страда дори по-тежко.

Разликата между двата вида ретардация се прави въз основа комплексното използване на феталната биометрия, динамиката на амниотичната течност, Доплеровото изследване на различните области на феталната циркулация. Тези методи могат теоретично да отдиференцират основаната на плацентарна инсуфициенция ретардация от тази в резултат на генетични или вирусни причини (126, 130). На практика антенаталната диференциация между двата вида хипотрофия не е така лесна и прецизна, поради което диагностицирането на единия или друг тип ретардация не е достатъчно основание за вземане на решение за действие или преценка на жизнеността на плода. Решението за действие се определя не от вида на ретардацията, а от състоянието на плода и съпътстващи акушерски фактори.

За антенатално определяне на вида на ретардацията е предложен интраутеринния пондерален индекс. Пондералният индекс на Rother е базиран на измерването на някои ултразвукови параметри (BPD, FL и AC). При проучване на 142 бременни непосредствено преди и след раждането намират задоволителна корелационна зависимост (r = 0.69) между интраутеринния и неонаталния пондерален индекс (8). Според авторите ниската позитивна предиктивна стойност (46.7%) го прави неподходящ за скрининг на ретардация на плода. Приложението на пондералният индекс обаче е

полезно в случаите на съмнение за асиметрична ретардация на плода, тъй като при симетричната индексът има нормални стойности.

Класическата картина на ИУРП у новородените се представя с по-голяма дължина за съответното тегло на плода, с относително голяма глава, широки черепни шевове, хипотрофия на мускулите и подкожната тъкан, суха кожа и по-изпъкнали ребра. Тези новородени изглеждат недохранени и дисморфични.

ИУРП от някои автори се подразделя също на ранно и късно започваща.

Ранната ретардация започва преди 34 г.с. Тя е в отговор на плацентарна инсуфициенция, при което настъпилите промени в артериалната и венозна циркулация довеждат до биофизикални промени в плода. Основната задача при нея е сигурното удължаване на бременността, тъй като ниският срок на бременността и изкуственото й прекъсване имат основно значение за непосредствените неонатални резултати и бъдещото нервнопсихично състояние. Наблюдението се извършва с артериален и венозен доплер, като интервала зависи от нарушенията им. Прекъсването на бременността трябва да се прави върху баланса състоянието на фетуса и неонаталния му риск, което зависи изключително от срока на бременността (30).

Късната ретардация започва от 35 г.с. Тя започва с дискретни промени в Доплера и биофизични нарушения в плода, поради което представлява главно диагностичен проблем. Често неразпознатата ретардация на термин е причина за широка гама от постатални неблагополучия. Ранното раждане в срок 35-36 г.с. е нежелателно поради рисковете свърани с т.н. „късна недоносеност”. Наблюдението

на ретардираните в този срок на бременността е чрез Доплер на церебралните артерии и характеристиките на NST(30, 126).

И при двата вида ретардация невропсихичните промени настъпват преди да е на дневен ред въпросът за времето на родоразрешение.

Правени са опити за класифициране на ретардацията по тежест, като са използвани за критерии кардиотокографския запис на фетуса и Доплеровата велосиметрия на умбиликалната артерия. Тази класификация обаче не е добила популярност.

2.5. Етиология на интраутеринната ретардацията

Етиологията и патофизиологията на ИУРП е многообразие от причини, които по един или друг начин увреждат растежа на плода (120).

Съществува етиологична и патофизиологична класификация на ИУРП. Ние сме представили етиологичните причини.

А. *Фетални причини*.

- Хромозомни аномалии: автозомни тризомии, монозомии (синдром на Turner), делеции (160). Децата със синдром на Даун са винаги ретардирани, с по-ниско тегло. Аномалиите на половите хромозоми X и Y са често летални и в 80-95% завършват с аборт през първото тримесечие, а останалите са с ретардация при раждането;

- Вродени грешки на метаболизма;

- Инфекции са причина за 5 до 10% от ретардираните плодове. Инфекциите биват: вирусни (цитомегаловирус, херпес, рубеола, варицела зостер); бактериални (листериоза, туберкулоза, сифилис);

протозойни (токсоплазмоза, малария, болест на Chagas). Вродената рубеола и цитомегалия причиняват ретардация на 60% от поразените деца. Въпреки, че бактериалните инфекции са чести през бременността, те рядко предизвикват значима ретардация с изключение на листериозата (1);

- Малформации: микроцефалия, аненцефалия, сърдечни пороци, гастро-интестинални аномалии, дефекти на предната коремна стена, аномалии на отделителната система, скелетни аномалии. Bardin C. И кол. (1997г.) установяват, че при SGA честотата на малформациите е 10%, докато при AGA е 2%. Забавянето на растежа започва още преди 22 г.с., но асиметрията става явна по-късно, с напредване на бременността. Известна част от тези плодове се абортират, а оцелелите до раждането имат дефицит в невропсихичното развитие, поради намален брой мозъчни клетки. При тези случаи доплеровата велосиметрия не установява отклонения в различните съдови области;

- Многоплодието е типична причина за интраутеринна ретардация. Почти 70% от децата, родени от многоплодна бременност, са значително ретардирани, като честотата и степента на ретардацията се повишават с приближаването на термина. Разликата в теглото между плодовете in utero може да бъде твърде голяма, особено сред плодовете с фетален трансфузионен синдром (ФТС). Възможен е дискордантен растеж на двата плода и без наличието на ФТС. Най-често се касае за аномалия на единия плод или за плацентарна инсуфициенция. Според едни автори при разлика в бипариеталния диаметър (BPD) на двата плода над 6 мм в 71% от случаите се наблюдава ИУРП. Предиктивна стойност

има разликата в коремните им обиколки над 20 мм. За ранната диагноза на интраутеринна фетална ретардация при близнаци се препоръчва ултразвуково изследване през двуседмични интервали от 20 г.с. нататък, особено в случаите, когато е налице монохориална плацентация. Изследването трябва да включва пълна гама от биометрични показатели (BPD, HC, TAD, AC, Fl).

Б. *Плацентарни причини*:

Нормалното развитие на плацентата е важно условие за правилното нарастване на плода. Всички промени в майчиния организъм се пренасят към плода през плацентата (72, 138).

- Плацентарната инсуфициенция при човека е водеща причина за ИУРП, особено при ретардация, започваща след 32 г.с. (61). При липса на други аномалии ретардираните деца обикновено имат малки плаценти. При бременни с ретардирани деца плацентата спира растежа си преди 36 г.с. и теглото й е по-малко от 350 g. Плаценти от ретардирани плодове имат намалена вилозна и капилярна площ, което причинява намалена плацентарна перфузия (74). При такива плаценти се срещат много инфаркти, задебелена базална мембрана, компенсаторна хиперплазия на трофобласта вследствие тъканна исхемия. При хистохимично изследване на плацентата се установяват повишени маркери за апоптоза (44). Теглото и размера на плацентата обаче не винаги корелира с функцията й, поради което по сонографския образ на плацентата не може да съдим категорично за вида и степента на ретардация.

При плацентарна инсуфициенция е намален трансплацентарния транспорт за глюкоза, аминокиселини и е променен метаболизма в

самата плацента (47, 73, 138). Увреждането на транспортната функция на плацентата при ретардираните плодове е независима от тежестта на хипоксията (47, 48). В резултат на това са намалени и хормоните, в продукцията на които участва и плацентата – естрогени, прогестерон.

ИУРП при плацентарна исуфициенция се характеризира с:

- Клиничната изява започва към 30–32 г.с. или дори по-ранно;
- Хипотрофията е асиметрична – непропорционално, дисхармонично развитие на плода;
- Намалено тегло предимно за сметка на тялото;
- Дължината и главичната обиколка на плода съответстват повече на срока на бременността, отколкото на теглото;
- "Дисматурен вид" на новородените;
- Броят на клетките в органите като цяло е нормален, но е намален клетъчният обем (особено черен дроб);

- Патологично прикрепяне на плацентата (placenta praevia, abruption placentae). При тотална плацента превия ретардацията е по-изразена в сравнение с частичната или ниско прикрепена плацента. Ниските отдели на матката са по-слабо кръвоснабдени в сравнение с тялото и фундуса на матката;

- Структурни аномалии на плацентата (placenta circumvallata, хориоангиома);

- Патология на пъпната връв – два съда, ципесто прикрепване, предлежание, възли и увита около врата пъпна връв. Причината за ретардацията е обструкция на кръвотока от плацентата към плода;

- Хроничен вилит. При ретардираните плодове често се установяват данни за хистологична възпалителна реакция.

- Ангиогенните фактори според Alahakoon TI, кол. 2014 г. са от значение за развитието на ИУРП. Същевременно обаче те не установяват разлика в ангиогенния профил между бременни с прееклампсия и само с ретардирани плодове.

В. *Майчини причини*:

- Сърдечно-съдови заболявания: Върху развитието на плода огромно въздействие оказват съдовите фактори, които са лимитиращ фактор на феталния растеж. Редукцията на съдовия утеро-плацентарен кръвоток към плода е резултат на първично или вторично възникнала съдово-ендотелна дисфункция на плацентата, последица на която е забавяне на феталното развитие. При сравнение на сърдечната функция при бременни с ИУРП, едните нормотензивни, а другите с прееклампсия, Bamfo JE и кол. 2008 г. установяват и в двете групи намаление на левовентрикулната функция, докато диастолната част е по-увредена при случаите с ИУРП на фона на прееклампсия. Интраутеринна ретардация възниква предимно при бременни с голяма продължителност на диабета и тежки съдови усложнения в съчетание на диабетна ангиопатия и съдово-ендотелна дисфункция. Хроничната хипертония, прееклампсията и колагенозите са типичен пример на заболявания, водещи до ИУРП. Колкото по-продължително и тежко е състоянието, толкова по изразена е ретардацията на плода.

Показателни за усложнен изход на бременността е установяване на нарушена доплерова велосиметрия на утеринните артерии в третото тримесечие на бременността (159). При изследване на утеринните артерии Ferrazzi E и кол 2011 г. установяват намаление на кръвоснабдяването на матката още преди да има изява на ретардацията на плода. Намаленият утеринен кръвоток от второто тримесечие

продължава и в третото при ретардираните плодове. Изследването на сърдечно-съдовата функция на жената в края на първото тримесечие с електрокардиограма и Доплер може да предвиди развитието на хипертензивно състояние и ретардация при напредване на бременността (137);

- Прееклампсията се характеризира с ИУРП. Ако плода е еутрофичен или макрозомен диагнозата на прееклампсията подлежи на съмнение. Исхемията на плацентата е причина както за прееклампсията, така и за ИУРП. Понякога ретардацията се долавя преди клиничната изява на прееклампсията. Състоянието на ретардирания плод се влошава значително при поява на прееклампсия в хода на бременността. Редица автори установяват лоши перинатални резултати от комбинация на ИУРП и прееклампсия (3, 126);

- Хематологични заболявания – тромбофилия, анемични състояния (сърповидно-клетъчна, железодефицитна и др.). От началото на това столетие се обръща особено внимание на тромбофилията – вродена или придобита. Измененията в кръвосъсирването по време на бременност представлява състояние на хиперкоагулация, наподобяваща придобита трамбофилия (110). От редица автори е установено връзката между редица усложнения на бременността и тромбофилията, включително и ИУРП (5, 82, 128). Други автори не намират статистически достоверна връзка между тромбофилията и плацентарно медиираните усложнения на бременността, както и с ИУРП (149, 105, 173);

- Бъбречни заболявания: гломерулонефрит, пиелонефрит, нефросклероза, липоидна нефроза;

- Диабет с продължителна давност в резултат на съдови промени;

- Хипоксия: астма, цианотични сърдечни пороци, кистична фиброза, кифосколиоза, бронхиектазии, висока надморска височина.

- Гастроинтестинални - панкреатит, възпалителни заболявания на червата, улцерозен колит и др.;

- Вредни навици: тютюнопушене, консумация на алкохол, хероин, кокаин. Пушенето на цигари през бременността се съпътства винаги с ретардация на плода, степента на която зависи от броя на изпушваните цигари на ден и от продължителността на пушенето през бременността (85). При пушачки теглата на плодовете са с около 200 гр по-ниски в сравнение с тези при непушачки. Бременните, които спират пушенето преди 16-та седмица нямат повишен риск от ИУРП. Злоупотребата с алкохол е по-рядка от тази с цигарите. Практически всички новородени с данни за алкохолен абстинентен синдром са хипотрофични;

- Имунологични причини. Установено е по-високо ниво на цитокини в майчиния серум при бременностти с ретардирани плодове (132). Антифосфолипидният синдром предизвиква редица усложения на бременността, включително и ИУРП (88);

- Аномалии на матката. При еднорога матка често настъпва ретардация на плода като последица от недостатъчна перфузия на матката и плацентата;

- Прием на различни медикаменти: метадон, антиметаболити, антикоагуланти, антиконвулсанти и др. могат да доведат до ретардация. В голяма част от случаите ИУРП се дължи в по-

голяма степен на заболяването, отколкото на медикаментите за лечението им;

- нисък ръст и тегло на бременната. В тези случаи ретардацията е най-често симетрична и се дължи на наследствени фактори и няма неблагоприятни последствия за бъдещето развитие на детето (122, 175);

- Затлъстяването е с растяща честота в съвременния свят. При повишен боди мас индекс се установява по-често ретардация на плода и по-голяма честота на ЦС (93, 144);

- Наследствени фактори – жени, които са родени SGA раждат по-често ИУРП в сравнение с жени, които са родени с нормално за възрастта си тегло (154, 174);

- Някои автори намират по-често ретардация на плодовете при жени с ранно менархе и по-продължителни менструационни цикли (4).

Г. *Фактори на околната среда* – висока надморска височина, вредна работна среда, вибрации, нисък социално-икономически статус и др. (45). Умереното физическо натоварване през бременността не води до ретардация на плода, но намалява макрозомиите и гестационния диабет (168).

На експериментални модели върху преживни животни са установени много причини, които предизвикват ретардация. Статистическата обработка на данните не показва връзка между етиологичната причина и тежестта/прогнозата на ретардацията (20).

От изложената литературна справка се вижда, че етиологията е често многофакторна. Установяването на причината при конкретен случай изисква упорито търсене чрез грижливо снета анамнеза,

допълнителни изследвания извън ултразвуковата биометрия и велосиметрия (161). Много често обаче етиологичната причина остава неизвестна, което прави лечението само симптоматично.

2.6. Диагноза на интраутеринната ретардация

Въпреки, че ретардацията засяга до 10-15% от бременните, диагнозата се поставя трудно и често е неточна (91). Особено трудно се поставя диагнозата при късно появила се ретардация – след 36 г.с. Fratelli N и кол.(2013г.) при проучване на 771 бременостти утановява, че ИУРП е установена само в 17% преди раждането, а останалите 83% са открити след раждането. По-силно изразената ретардация (≤ 3-ти персентил) се установяват по-често антенатално в сравнение с по-слабо изразените.

Преди да се постави диагнозата на ИУРП е необходимо да се определи с максимална точност срока на бременността. Това става с всички познати методи – ПРМ, продължителност на цикъла, ултразвукова биометрия в първото тримесечие, първи движения на плода и евентуално данни от асистираните репродуктивни техники.

Антенаталната диагноза на ИУРП се поставя чрез:

а. *Класическите акушерски методи*

- Измерване височината на матката е все още широко употребяван метод за наблюдение развитието на бременността. При ИУРП има забавено нарастване на фундус утери, който е с 3-4 см под очакваното за срока на бременността. Измерването на височината на фундус утери може да се прави ежеседмично от самата бременна. Чувствителността на този метод е 46-86%. Съществува добра корелация между очакваното тегло според височината на фундус утери

и ултразвуково изчисленото (32, 171). Комбинацията на височината на матката, боди мас индекса на бременната и целенасоченото ултразвуково изследване увеличават достоверността на диагнозата на феталната ретардация (9, 98).

- Обиколката на корема не е много надеждна, тъй като зависи и повече от натрупване на мастна тъкан и положението на плода;

- Акушерска палпация – с първи прийом на Леополд се установява височината на фундус утери, която не съответства на срока на бременността. Акушерската палпация и измерването на височината на матката имат еднаква диагностична стойност за диагноза на хипотрофията (146).

При добър клиничен опит е възможна правилна диагноза в 2/3 от случаите (147). Същевременно клиничните методи са натоварени с 40% свръх диагноза. Ограничение на клиничните методи за диагноза на ИУРП са при случаи с миома на матката, плацента превия, напречно предлежание, обезитас, мултипаритет, седалищно предлежание и др.

Клиничните методи са общо казано ориентировъчни диагностични методи на ИУРП, които са несигурни за точната клинична диагноза, но насочват към необходимостта от използване на съвременните методи, като:

б. *Ултразвукова биометрия на плода*.

Това е съвременен и надежден метод за диагноза на ИУРП (121). Еднократното изследване на параметрите на плода обаче няма особена диагностична стойност относно наличието и вида на ИУРП, тъй като е възможно грешка при измерване на всеки един от параметрите. По-голяма достоверност имат серийните изследвания през 2-3 седмици (78, 98, 187), при което грешката на изследването не е по-голяма от темпа

на нарастване на плода. Серийното изследване установява темпът на растеж на параметрите, които са важни за диагнозата на изоставащия в развитието си плод.

За по-голяма достоверност на ултразвуковата диагноза е необходимо използването на едни и същи таблици, графики и формули за изчисляване на очакваното тегло на плода. Същевременно за точността допринася и използване на номограми, изградени на проучвания на българската популация. В съвременните апарати се използват номограми от изследвания в други страни.

За диагнозата на ИУРП се използват следните ултразвукови параметри на плода и техните отношения:

- Бипариетален диаметър (BPD). Съществуват множество проучвания върху възможността на единичните или серийните измервания на BPD да прогнозират развитието на ИУРП. Установено е, че когато темпа на растеж на BPD е под 5-ия персентил, 82% от децата се раждат с тегло под 10-ия персентил, а 68%- с тегло под 5-ия персентил за съответната гестационна възраст. Ограничението на този метод за оценка на феталното тегло идва от факта, че главата е само 20% от тялото на плода;

- Абдоминална обиколка (AC). Отразява големината на черния дроб и дебелината на подкожната мастна тъкан на плода. Коремната обиколка прогнозира и диагностицира развитието на феталната ретардация по-точно в сравнение с бипариеталния диаметър и дължината на бедрената кост;

- Дължина на бедрената кост (Fl). Няма особено голямо приложение за диагностициране и прогнозиране на ИУРП. При симетрична ретардация на плода дължината на фемура е под 2 SD

за съответната гестационна възраст, а при асиметрична ретардация дължината на фемура се променя сравнително късно.

Използват се и някои други по-рядко прилагани и специфични биометрични отношения и показатели като:

- Отношение HC/AC намалява линеарно от 16 до 40 г.с.;
- Отношение Fl/AC при симетрична ИУРП е в нормални граници, докато при асиметрична ретардация Fl /AC>23,5%. За прецизиране на диагнозата в случаите с ИУРП се използват и някои по-рядко прилагани биометрични показатели и отношения: обиколка на бедрото, обемът на крайниците, вътрематочен обем, напречен малко-мозъчен диаметър.
- Отношението на transverse cerebellar diameter/ abdominal circumference (AC). Напречният диаметър на малкия мозък се смята за най-точен показател за срока на бременността в напреднали месеци.

При използване на ултразвуковата биометрия трябва да се има предвид, че нарастването на различните параметри е неравномерно в различните срокове. Особено големи девиации в биологичните параметри се наблюдават в третото тримесечие. Поради посочените факти чрез ултразвукова биометрия се долавят само 50% от случаите с ретардация (74).

Ултразвуковото изследване се използва и за установяване на някои малформации на плода като причина за ретардацията му.

В. *Доплерово изследване на плацентата.* То става чрез използване на 3D Power Doppler и VOCAL техника (143). Измерват се следните параметри:

- обем на плацентата. При ИУРП се установява по-малка плацента с около 92 $см^3$;

- vascularization index (VI);

- vascularization flow index (VFI);

- flow index (FI).

Четирите параметъра са намалени при ИУРП, като границите са 199, 5.30, 2.30 и 36.0 съответно.

*Г. Магнитен резонанс.*Магнитният резонанс става ценен допълнителен метод за изследване на плацентарната анатомия и патология, допринасящ за решаване на феталната патология при ИУРП (57)

д. Други изследвания на бременната

Изследванията в последните години на някои маркери от кръвта на бременната показват връзка с ИУРП и плацентарната инсуфициенция.

- Серумния активин А и инхибин А са увеличени при ИУРП докато при SGA с нормален Доплер не са (35);

- Инсулин подобния растежен фактор I се намалява при лош плацентарен транспорт (84);

- Феталната DNA увеличава нивото си при апоптоза на трофобластните клетки. Високо ниво на апоптоза на трофобластните клетки се установява при ИУРП и при преeклампсия (106). Феталната DNA може да служи за маркер за тежестта на плацентарната увреда.

2.7. Диагноза на състоянието на интраутеринно ретардирания плод.

При съмнение или установена интраутеринна ретардация на плода е необходимо да се оцени състоянието на плода със съвременни диагностични средства, за да се определи поведението-лечение, задържане или елективно предсрочно раждане. Понастоящем се използват следните методи:

Следене на детските движения. Този метод се използва често в практиката, лесно е приложим и не изисква средства и квалификация. За съжаление не съществуват достатъчно надеждни доказателства „за" или „против" следенето на феталните движения като тест за състоянието на плода (9). За подобряване диагностичната стойност на детските движения те трябва да бъдат съпоставени с данните за феталния кръвоток (144).

Кардиотокография и по специално NST. Кратковременната вариабилност има връзка с феталната ацидемия и хиперкарбия (140). Нереактивният запис обаче има слаба корелация със състоянието на плода, ако на записа няма друга съществена патология (64). Кардиотокографския запис има добра специфичност и предиктивна стойност относно доброто състояние на плода (183). За избягване на субективния елемент при разчитане на записа напоследък се употребява компютаризиран анализ на NST. Въпреки значителните недостатъци на NST при отразяване състоянието на плода, този метод продължава да бъде широко използван. Данните от записа обаче трябва да бъдат интерпретирани в контекста на други изследвания във всеки конкретен случай.

Биофизикален скор. ИУРП се съпровожда често от фетален дистрес, манифестиращ се в различни срокове на бременността. Най-често използваните за диагноза на фетален дистрес тестове са NST и ФОТ. За първи път Maning et al. 1990 г. предлагат скорова система, базираща се на 4 ехографски и 1 неехографски тест (дихателни движения на плода, големи трункусни движения на плода, тонус на плода, качествена оценка на обема на околоплодната течност и NST). При наличие на скор под 8 се налага предсрочно раждане, тъй като е белег на неблагоприятно състояние на плода. Биофизикалният профил има някои недостатъци. Спомена се вече за не особената надеждност на NST при ретардираните. Също тако липсата на олигохидрамнион, не рядко при ретардираните, дава заблуждаващо добър скор. Поради продължителността и трудоемкостта и не особената надеждност биофизикалния скор вече не се употребява за проследяване на високо рисковата бременност.

Доплерово изследване на кръвотока при ИУРП. Доплеровата велосиметрия на умбилико-плацентарното кръвообръщение се използва за диагноза и прогноза на феталния дистрес при ретардираните плодове. Повишават се стойностите на индексите, характеризиращи умбилико-плацентарната резистентност (138). Липсата или обратен краен диастолен кръвоток е свързано с неблагоприятен перинатален изход и висока смъртност, което зависи и от гестационната възраст (108). Патологичните сонограми в a.umbilicalis предхождат с 2-7 дни патологичния NST. Поради това NST е недостатъчно ефективен при проследяване състоянието на ретардирания плод (18).

Доплеровото изследване на кръвотока в различните отдели на феталната и утероплацентарната циркулация се прилага още и за диференциране на истински ретардирания и „болен" плод от конституционално малкия, но „здрав" плод (162). При истински ретардирания плод има отклонения в различни параметри на доплеровата велосиметрия, докато при конституционално ретардирания плод няма отклонения в кръвотока. При ИУРП кръвотока в a. umbilicalis и феталната аорта забавя скоростта си, намалява обемът на циркулиращата кръв. При патологична сонограма в a.umbilicalis в случаите със симетрична ИУРП и липса на големи структурни аномалии на плода е налице повишен риск от хромозомни аномалии. Препоръчва се кариотипиране.

Доплеровата велосиметрия на мозъчното кръвообръщение при ретардираните плодове установява феномена на мозъчно щадене, изразяващо се в повишен кръвоток в мозъчните съдове. Доплеровия индекс на резистентност намалява (181). Последващата инверсия към нулев кръвоток по време на диастола отразява пълната липса на компенсаторни възможности на плода и развитието на мозъчен оток. Проследяване мозъчния кръвоток е полезно при късно появила се ретардация (80). Събщава се за случаи с нормален кръвоток в пъпната връв и нарушен в мозъка. При установяване на такава камбинация е желателно родоразрешение. Широко използваните в практиката NST и биофизикален профил не допринасят за подобрение на перинаталния изход при тези случаи (17).

Доплеровото изследване на артериите на плода трябва да се комбинира с изследване и на венозния кръвоток. Венозният кръвоток е в зависимост от сърдечната контрактилност, съдовото съпротивление и

натоварването на сърцето. Съветва се доплерова велосиметрия на a. Umbilicalis, a. cerebri media, ductus venosus и vena cava inferior, които дават задоволителна информация за плацентарното заболяване, преразпределение на кръвотока и засягане на сърдечната дейност на плода (34, 68, 182). Намалението на „А" вълната при Доплеровата велосиметрия на ductus venosus означава спиране на кръвотока по време на систола. Увеличаването пък на пулсациите в умбиликалната вена говори за увеличено централно венозно налягане и инсуфициенция на трикуспидалната клапа поради тежка сърдечна дилатация.

Правени са редица изследвания на кръвотока в различните области да се свържат с нарушения на алкалнокиселинното равновесие в плода. Подобни връзки се правят между NST и АКС на плода. Това е с цел да се избегнат инвазивни методики, което обаче е за сметка на намаляване надеждността на данните.

Доплеровото изследване на различни области на феталния кръвоток е скринингов метод за състоянието на плода и той е помощно средство за определяне на поведението. Доплеровата велосиметрия, както и NST имат добра специфичност и предиктивна стойност при здрави фетуси (183). Според авторите обаче Доплеровата велосиметрия отразява влошаване в състоянието на плода преди това да се долови от NST (3, 33). Според авторите NST долавя по-късен и напреднал стадий на феталното страдание. Най-късен белег на феталното страдание при интраутеринно ретардираните плодове е намалението на околоплодната течност (33).

От съществено значение за крайния клиничен изход – заболеваемост и смъртност са възможностите на заведението,

квалификацията на персонала и нивото на интензивните неонатологични грижи (9).

Ултразвуково изследване на околоплодната течност и плацента.

Олигохидрамнионът (ОХ) е едно от усложненията на ИУРП и е резултат на намалената часова диуреза на плода. Диагностицирането на ОХ, при запазен околоплоден мехур (ОМ), липса на структурни аномалии на плода или преносена бременност, прогнозира наличието на ИУРП. Тежкия ОХ при ИУРП е свързан с неблагоприятен перинатален изход. Установяването на нормално количество околоплодна течност не изключва наличието на ИУРП.

При асиметричната хипотрофия ултразвуковият образ на плацентата е III степ по Grannum. При симетричната хипотрофия зрелостта на плацентата по Grannum е в съответствие със срока на бременността.

Кордоцентеза. Феталната кръв, получена чрез пунктиране на пъпната вена под ултразвуков контрол се използва за: определяне кариотипа на плода; извършване на кръвно-газов анализ и определяне на алкално-киселинното състояние на плода; изолиране на причинителя на феталната инфекция. ИУРП се съпътства често от хипоксия, която се манифестира със следните промени: хиперкапния, ацидемия, чернодробна недостатъчност, фетална еритробластоза, хипертриглицеридемия, повишено отношение неесенциални/есенциални аминокиселини, намалено отношение инсулин/глюкоза. Феталната кордоцентеза понастоящем не е широко разпространен метод за диагноза на АКС и газовия състав, понеже носи

риск от 1% и феталната ацидемия може да се изключи с редица съвременни неинвазивни методи (133).

Магнитният резонанс напоследък навлиза в практиката за установяване състоянието на плацентата (52, 74). При ретардираните плодове плацентата изглежда плътна и силно лобулирана, с намален обем. По тези промени може да се съди за тежестта на ретардацията.

За по-голяма достоверност на диагнозата на състоянието на ретардирания плод е необходимо да се използват няколко от посочените методи. По този начин може да се отдиференцира и вида на хипотрофията.

Периодът на наблюдение с оглед подобряване на изхода на бременността не е уточнен в литературата (167). Сравнявани са два подхода – два пъти седмично и на две седмици един път, при което са използвани всички горепосочени методи. Относно перинаталната смъртност и заболеваемост не се установява разлика, но при групата с два пъти седмично наблюдение се установява прекъсване на бременността с четири дни по-рано (100).

2.8. Фетален растеж.

Основно феталният растеж зависи от два най-съществени фактора – генетичен потенциял за растеж и плацентарната функция (43). В литературата се съобщава за още редица състояния, оказващи влияние върху феталния растеж в различни периоди на бременността (93).

По принцип феталният растеж минава през три стадия: целуларна хиперплазиия (първите 16 седмици на бременността), едновременна

хиперплазия и хипертрофия (16-32 г.с.) и клетъчна хипертрофия след 32 г.с. (61).

Нарушенията в ембрио-феталния растеж през първия триместър се асоциират с вродените аномалии и се наблюдават при симетричната хипотрофия. От определящо значение за поява на нарушения в развитието на плода е хипергликемично променената майчина-метаболитна среда и свързаните с нея промени в хранителни, растежни и съдови фактори. Интраутеринна ретардация възниква предимно при бременни с голяма продължителност на диабета и тежки съдови усложнения в съчетание на диабетна ангиопатия и съдово-ендотелна дисфункция.

Върху развитието на плода огромно въздействие оказват и съдовите фактори, които са лимитиращ фактор на феталния растеж. Редукцията на съдовия утеро-плацентарен кръвоток към плода е резултат на първично или вторично възникнала съдово-ендотелна дисфункция на плацентата, последица на която е забавяне на феталното развитие.

За осъществяване на растежния потенциал на плода е необходима добра функция на щитовидната жлеза още от първото тримесечие на бременността. В третото тримесечие се установява корелация между майчините и феталните тиреоидни хормони, които показват, че и майчината функция на щитовидната жлеза е от значение за размера на скелета и количеството мастна тъкан (158).

Нормалният растеж на плода се характеризира с постоянни съотношения (в %) между отделни части на тялото. Нормалните пондерални индекси са както следва: при плодове с нормален растеж

CI = 78 ± 8%

FL/BPD = 79 ± 8%

FL/HC = 21 ± 3%

FL/AC = 22 ± 2%

Отклонението на нормалните пондерални индекси дава възможност за преценка на нормалното развитие, ИУРП и макрозомията.

Серийното измерване на ултразвуковите параметри от биометрията на плода е от съществено значение за проследяване на интраутеринната ретардация. При симетричната хипотрофия темпът на нарастване е равномерен, въпреки, че стойностите са в границите около 10-ти персентил (91). В тези случаи най-вероятно се касае за конституционално малък плод или грешка в ПРМ. За поставяне на точната диагноза са необходими няколко изследвания през 2 седмици. Когато темпът на нарастване на плод с тегло около 10-ти персентил се забави, това означава, че плода започва да страда. В тези случаи най-често се касае за асиметрична хипотрофия и редовното мониториране е необходимо. Серийното измерване е от изключителна важност при силно ретардираните (под 5-ти персентил), тъй като има отношение към своевременно вземане на решение за поведение.

Съществуват и случаи, когато плода до известна възраст се развива с нормални параметри, но след това те започват да клонят към и под 10-ти персентил. В тази случаи се налагат допълнителни изследвания за установяване на причината за намаления темп на нарастване и същевременно стриктно следене състоянието на плода.

2.9. Скрининг и профилактика

Настоящите усилия на изследователите са насочени към идентифициране на точни биологични маркери за предсказване на риска от ИУРП. За тази цел са предложени много скорови системи, базирани на следните параметри:

Анамнеза. Съществува значителен риск от ИУРП при: предишна интраутеринна ретардация на плода, мъртвораждане или смърт на новороденото дете, прееклампсия, анамнеза за бъбречна болест или за инфекция на пикочните пътища през настоящата бременност, тютюнопушене, кръвотечение или преждевременно раждане, неадекватно увеличение на теглото.

Обективното акушерско изследване насочва към диагнозата. Височината на матката и обиколката на корема са по-малки за срока на бременността (69). Височината на матката е евтин и бърз начин за установяване ретардация на плода, а когато се комбинира и с ултразвукова биометрия достоверността му се увеличава значително (142). При палпация на матката тя е с леко повишен тонус, намалените околоплодни води позволяват отчетлива палпация на частите на плода. Клиничното съмнение за ретардация трябва да се уточни с ултразвуково и Доплерово изследване.

Ултразвуковата биометрия може също да служи за скринингов метод. Според De Reu PA и кол. 2008 г. при еднократно измерване на абдоминалната обиколка в третото тримесечие може да се предвиди вероятността за хипотрофия, ако обиколката е под 25-ти персентил за срока на бременността.

Доплерова велосиметрия на аа. Uterinae. Скрининг за развитието на асиметричен тип ИУРП чрез високите стойности на

отношението S/D или RI след 20-24 г.с., както и персистирането на инцизурата в края на децелерационната фаза имат висока чувствителност за предсказване развитието на ИУРП (13). Чувствителността и позитивната предиктивна стойност на този скринингов метод за фетална ретардация е между 7 и 32% и между 10 и 50% (23). Кръвотока в маточните артерии се задържа по-нисък при ретардираните плодове в сравнение с нормалните и в 27-37 г.с. (66). Този скринингов тест не може да се използва за определяне състоянието на ретардирания плод.

Хранителни добавки. В литературата съществуват редица публикации за необходимостта от хранителни добавки с цел избягване на редица усложнения през бременността – прееклампсия, ИУРП, преждевременни раждания и др. С оглед избягването на ретардация са полезни добавки на магнезий, желязо, калций, фолиева киселина и витамин В12 при вегетарианки (86). Въпреки, че са полезни за растежа на плода, не се съветва добавка на цинк, селен, вит Е и наднормено количество желязо.

Скринингът за вродена тромбофилия, като една от причините за неблагоприятен изход на бременността, включително и за ИУРП е твърде противоречив. Съществуват автори, които смятат, че докато не се докаже със сигурност благоприятният ефект от тромбопрофилактиката не си заслужава правене на скрининг за вродена тромбофилия (11).

2.10. Рискове за родения с интраутеринна ретардация плод.

Още през 1980 г Barker et al. създава хипотезата за фетален произход на болестите в зряла възраст. Те смятат, че недостигът на хранителни вещества в критични моменти от развитието през феталния период води до нарушено развитие на ендокринната система и бъдещите й функции. От тогава много автори проучват този въпрос (118). Giapros V и кол 2011 г сравняват постналталните усложнения при SGA и AGA, родени между 24 и 31 г.с., относно съществената постнатална заболеваемост, като: респираторен дистрес синдром, интравентрикуларни кръвоизливи, ретинопатия на недоносените, хронични респираторни заболявания, белодробна дисплазия и неонаталната смъртност. Те установяват, че прематурните със ИУРП имат по често хронични белодробни заболявания и по-често неонатална смъртност. Останалите наблюдавани параметри не се различават между SGA и AGA. Подобни са и резултатите на Sharma P и кол (2004 г.). Той проучва 2487 новородени без малформации и срок на бременността под 36-та седмица. Прематурните SGA са с повишен риск за неонатална смъртност и хронична белодробна болест. Респираторният дистрес синдром в срока под 32 г.с. е с еднаква честота при SGA и при AGA. След този срок RDS е по- чест при AGA в сравнение с SGA. Това те обясняват със стрес на плода в матката, който ускорява белодробната зрялост.

Други автори (22) правят интересно „case control study” на родени под 32 г.с. Първата група са с ИУРП, втората с подобно тегло на ретардираните и третата със същата седмица на бременността както при ретардираните, но с нормално тегло. Резултатите за групите са

както следва: 744 гр и 29.6 г.с.; 781 гр и 25.5 г.с.; 1370 и 29.7 г.с. Смъртността при ИУРП е по-голяма в сравнение с групата със същия срок на бременността и нормално тегло, но по-малка в сравнение с родените със същото тегло. Подобни са резултатите на Вакрилова Л. и кол. (1999г.) в болница „Майчин дом". По голямата заболеваемост и смъртност при ИУРП авторите отдават на интраутеринната увреда на органите, поради системно недохранване в резултат на плацентарната инсуфициенция.

Между възрастовите групи в интервала от 23 до 32 г.с. наличието на кой и да е маркер на ИУРП е свързан с повишена смъртност, некротизиращ ентероколит, необходимост от асистирана вентилация и ретинопатия на новороденото (90).

Антенатални фактори, влияещи независимо върху неврологичното развитие на плода след раждането, са забавения растеж на главичната обиколка, степента на ретардацията, срока на бременността и Доплеровите параметри (70). Срокът на бременността ими отчетлив негативен ефект върху неврологичното развитие до към 32-34 г.с. (31). Нарушения в моторната и неврологична функции настъпват при недоносените ретардирани (6, 49), докато при късната ретардация се засягат главно когнитивните функции и някои специфични области. Тези факти показват, че мозъка има различна ранимост в зависимост от срока на бременността (31).

Данните от различни изследователи показват, че някои значими социални заболявания като коронарни сърдечни заболявания, хипертония и диабет тип 2 са свързани с ИУРП. Тези последствия за плода не са зависими от продължителността на бременността, а от наличието на антенатална ретардация (26, 126). Същевременно боди

мас индекса на жената може да модифицира ефекта на SGA върху кръвното налягане и инсулиновата резистентност.

При плодове с интраутеринна ретардация вследствие на плацентарна недостатъчност в по-късния живот на тези деца се наблюдава:

- Повишена честота на сърдечно-съдови заболявания и диабет;
- Късно начало на пубертета;
- Намалени размери на матката и забавено развитие на фоликулите;
- Ранна менопауза;
- Наднормено тегло.

2.11. Поведение по време на бременността

Бременни с изостанал в развитието си плод трябва да се хоспитализират. Терапевтичните мероприятия включват мерки, които биха стимулирали растежа на плода посредством повишение на плацентарния кръвен ток чрез подобряване на реологичните свойства на кръвта на майката и плода, които при ИУРП често са изменени в посока на хемоконцентрация, хиповолемия и хипопротеинемия.

Покой на легло (bed rest) е основно средство. Прилага се за 2-3 часа по 2-3 пъти на деня в ляво странично положение, при което се увеличава сърдечният ударен обем и маточно-плацентрания кръвоток.

Бетамиметици, (Partusisten, Ritodrin, Gynipral и др.) които релаксират маточната мускулатура и разширяват артериите, с което повишават утероплацентарния кръвен ток .

Инфузионна терапия. За стимулиране на растежа на плода се прилагат инфузии на:

- 10% разтвор на глюкоза, левулоза, аминокиселини, човешки албумин, суха плазма за стимулиране на растежа на плода.
- Осмоонкотична терапия с хемодекс и манитол за намаляване вискозитета на кръвта и подобряване микроциркулацията в плацентата

Магнезиев сулфат за релаксиране на матката и профилактика на усложненията от хипертензивните състояния на бременността.

Биологичноактивни вещества, които подобряват енергетичната обмяна в клетката - Dusodril .

Богата на белтъци диета на майката, респективно перорално даване на препарати, богати на белтъци. Тази опция е доста примамлива при плодове с ИУРП. Проучванията обаче показват, че когато ретардацията е силно изразена, под 5-ти или под 3-ти персентил, не се наблюдава благоприятен ефект върху растежа на плода или продължителността на бременността. Същевременно известно подобрение може да се наблюдава при леките форми на ретардация и то след 33 седмица на бременността. Съществуват автори (39, 114), които смятат, че пероралната или интравенозна добавка на белтъци има увреждащо влияние върху ретардирания плод и бременността. Това те обясняват със засилване на оксидативните процеси с цел усвояването на белтъците, което нарушава метаболизма в плода. Същите автори допускат благоприятен ефект само при добавката на определени аминокиселини, които имат доказан положителен ефек върху феталния растеж. Това са: arginine, taurine и leucine. За сега се приема, че увеличаване на енергийния прием с

нормално количество протеини има превантивен и лечебен ефект при ретардирани плодове.

Антикоагуланти за профилактика и лечение на тромбообразуването в утеро-плацентарните съдове, което влошава плацентарната функция и е причина за ИУРП. Антикоагулантното лечение все още не е общоприета практика. Разколебаването в ефективността на тромбопрофилактика произлиза от факта, че голяма част от бременните с вродена тромбофилия имат благоприятен изход на бременността и раждат еутрофични плодове. В допълнение на това при рутинна профилактика при бременни с анамнеза за неблагоприятен изход от предишна бременност не се установява разлика при пациентки с вродена тромбофилия и без това заболяване (51, 89). С навлизане на съвременните техники за предсказване на плацентарна дисфункция още в първото тримесечие стана възможно прилагане на нискомолекулни хепарини и/или аспирина още преди 16-та седмица на бременността (42). Съществуват резултати, които показват, че тази терапия намалява риска от преeклампсия, преждевременни раждания и ИУРП (40,41, 130).

Подаване на кислород с маска за увеличение на pO_2 и увеличение на наличния кислород в плода. При повишено pO_2 в майката кислородът преминава чрез дифузия към плода, а не чрез преносът му чрез еритроцитите

Увеличение на околоплодната течност за улеснение на кръвотока в пъпната връв чрез:

Амниоинфузията може да бъде полезна добавачна техника при опит за удължаване на бременност с ИУРП, олигохидрамнион и

притискане на пъпната връв (152). Водни бани във вана увеличават околоплодната течност с 2-3 пункта, когато олигохидрамнионът се дължи на плацентарна инсуфициенция (164).

Абдоминална декомпресия- подобрява плацентарната функция. Този метод е в сферата на научните проучвания и не е разпространен в практиката.

Sildenafil citrate разширява миометралните съдове при жени с ИУРП. van Bogaert L.J. и кол 2011 г. прилагат по 25 мг 3 пъти дневно до раждането при случаи със силно изразено изоставане ранно в бременността (под 25 г.с. и тегло под 600 гр.). Установява се подобрение на растежа, преценено по увеличение на АС. Други автори при животински модел установяват, че силденофил цитрата увеличава аминокиселините в плода и така увеличава растежа на плода, независимо дали е еутрофичен или ретардиран (153).

Кортикостероидната профилактика на респираторния дистрес синдром при недоносените новородени е навлязла широко в практиката. При необходимост за предизвикване на раждане при хипотрофични недоносени плодове, подготовката с кортикостероиди не е доказала своята ефективност (361, 131).

При изяснена причина на интраутеринната ретардация лечението трябва да бъде етиологично, т.е. да се лекуват заболяванията, причинили ретардацията (прееклампсия, бъбречни болести, анемия и др.).

Тъй като при интраутеринната ретардация са налице морфологични изменения на плацентата и на съдовете й, преминаването на различни лекарства през плацентата е силно намалено и терапевтичния резултат е или малък, или липсва,

поради което не може да се разчита на ефикасна лекарствена терапия. Тъй като за сега няма средства, които да възстановят нормалния растеж на ИУРП или дори да забавят ретардацията съществено, основната цел на поведението е да се намери подходящия момент за родоразрешение и също начина на родоразрешение (114, 117, 187).

. Определянето на момента за родоразрешение е твърде индивидуално и зависи от състоянието на бременната, степентта на ретардация, срока на бременността и състоянието на плода. Изваждането на плода от неблагоприятната обстановка намалява рисковете от хипоксията и тежката заболеваемост. Поради това щом плодът достигне белодробна зрелост, се предизвиква предсрочно раждане. Ако родоразрешението се налага преди 34-та седмица на бременността се налага подготовка на белодробната зрялост с кортикостероиди.

Поведението зависи и от това кога настъпва ретардацията. При късно възникнала ретардация поведението може да е активно – родоразрешение или активно наблюдение до раждането. При ранно възникналата ретардация поведението остава неразрешено (112). В тези случаи се предлага активно наблюдение до появата на отклонения в състоянието на плода или жената, изискващи родоразрешение (161).

Може да се каже, че за сега в литературата и в практиката не съществува схема на лечение, която специално да лекува интраутеринната ретардация и последствията от нея върху плода.

Правят се опити за *профилактика* на интраутеринната ретардация. На животински модел при добавка на фолиева киселина се намалява възпалителния ефект на липополизахаридите, които са

причина за предтерминни раждания, фетална ретардация и антенатална смърт на плода (185). Аскорбиновата киселина, чрез своя антиоксидантен ефект, блокира вредното действие на липополизахаридите (186). Проучва се и мелатонина като протектор на увредата на мозъка чрез антиоксидантен ефект (15, 127, 134).

2.12. Рискове и усложнения при бременност с ИУРП

Повишения майчин риск се дължи на заболяванията, предизвикващи ретардацията (прееклампсия, хронична хипертония, диабет, бъбречни заболявания и др), на преждевременно раждане, на повишената оперативна активност при раждането (Цезарово сечение, оперативни вагинални раждания), на различната активна или консервативна терапия. Появата на прееклампсия значително влошава състоянието на ретардирания плод и неговата прогноза. Комбинацията на прееклампсия и ретарадация на плода утежнява антенаталните грижи, затруднява вземането на решение за родоразрешение и увеличава перинаталната смъртност и заболеваемост (17).

Феталните усложнения са: повишената интра и антенатална смъртност, хипоксия и ацидоза при раждането, малформации, по-висок травматизъм поради по-ниския срок, в който се раждат ретардираните плодове.

Неонатални усложнения са хипогликемия, хипокалцемия, хипоксия и ацидоза, мекониум аспирация, полицитемия, конгенитални малформации, внезапна смърт и др.

Късни усложнения за плода са: нисък скор на интелигентност, когнитивни и поведенчески проблеми, значителни неврологични и дихателни усложнения, хипертония и др. (54, 141).

2.13. Раждане при интраутеринна ретардация на плода

Важен момент от поведението при ИУРП е *определяне времето на раждане*. Гестационната възраст на фетуса е от най-голямо значение за перинаталния изход. При плодове с налична белодробна зрялост се препоръчва родоразрешение веднага щом се установи, че са ретардирани. При тези случаи за избора на дата на раждането оказват влияние още данните за фетален дистрес (NST, Доплер и др.) и състоянието на бременната (заболявания, причинили ретардацията).

По-сложен и комплексен е въпросът за определяне датата на раждането на ретардираните плодове в диапазона от 26 до 32 г.с., тъй като при тях всеки ден в повече in utero увеличава преживяемостта с 1-2% (163). Изборът на време за раждане при тези плодове е когато се наруши умбиликалния кръвоток, което има за резултат увеличение на живородените, но и недостатъка - увеличена неонатална смъртност (129, 166). Изчакването с раждането до появата на фетален дистрес има за последствие увеличение на мъртвораждаемостта, но и намаление на постнаталната смъртност. Увеличението на мъртвораждаемостта се дължи на изчакването, при което част от плодовете бързо преминават в терминален стадии (наш случай). Намалената постнатална смъртност се дължи на по-високия срок на бременността, при плодове, които не са стигнали до терминален стадий. Това поведение изисква ежедневно и най-детайлно проследяване състоянието на плода, за да не се допусне стадии на декомпенсация. От анализът на литературните данни P. Sharma и кол. 2013 г., а и други автори (125) не намират общоприет стандарт за определяне времето на родоразрешение. Те смятат, че се

определя въз основа на непрекъснатото наблюдение на ДСТ, доплеровата велосиметрия и срока на бременността.

Ретардираните деца при едно и също тегло с недоносените, но неретардираните имат по-висока белодробна зрелост, защото към момента на достигане на такова тегло те имат по-голяма гестационна възраст (2).

Начинът на родоразрешение-индукция на вагинално раждане или цезарово сечение е също основен въпрос. Всички автори съобщават за завишена честота на ЦС при хипотрофичните плодове (71,180). Изборът на абдоминалния път на родоразрешение при ретардираните плодове е най-често при случаите на налично страдание преди раждането. Вагинално раждане се избира при плод в главично предлежание, благоприятен цервикален статус и липса на фетален дистрес. Правено е проучване върху състоянието на плода при две групи ретардирани – индукция на раждането и изчакване спонтанно започване на вагинално раждане (165). Не се установява съществена разлика в състоянието на новородените при двата подхода и същевременно не могат да се идентифицират прогностични фактори за изхода на раждането. Вагинално раждане на ретардиран плод трябва непрекъснато да се мониторира кардиотокографски, тъй като е възможно плода да премине много бързо в декомпенсация (120).

При неглавично предлежание и особено при незряла маточна шийка и изразен фетален дистрес се извършва цезарово сечение. При ретардираните плодове плановото ЦС допринася за намаление на респираторния дистрес синдром, неонаталните гърчове и смърт, но резултатите не достигат статистическа значимост (99).

За да не се травмира плода се правят достатъчно големи разрези на коремната стена и матката. Ако плода е силно недоносен и не е образуван долен утеринен сегмент се препоръчва истмиколонгитудинален разрез на матката.

Раждането на ретардирани плодове трябва да става в заведения, където има добре оборудвани неонатологични отделения, тъй като тези плодове носят редица рискове. Навременната и в пълен обем реанимация на ретардираните плодове, родени в различна степен на ацидоза е от критично значение за ранната и късна заболеваемост и смъртност .

*Заключение***:**

Прегледът на литературата показва липса на консенсус между авторите относно: терминологията, етиологията, диагностичните критерии за интраутеринната ретардация, неясноти около препоръчителното лечение и време за родоразрешение.

Поради тези факти, всяко изследване в областта на интраутеринната ретардация има приносен характер.

3. Цел и задачи

3.1. Цел

Да се установят честотата и фактори за антенатална хипотрофия на плода и да се анализира акушерското поведение, касаещо диагнозата, лечението и родоразрешението при интраутеринната ретардация на плода

3.2. Задачи

3.2.1. Да се направи норматив за теглата на новородените от 24-та до 40-та седмица на бременността въз основа на точно определен срок на бременността и зрелост на плода при раждането и да се сравни с най-често използваната от неонатолозите скала на Fenton.

3.2.2. Да се определи мястото на придружаващите бременността заболявания в развитието на интраутеринната ретардация на плода.

3.2.3. Да се проучи акуратността на приемната диагноза „ИУРП”, използваните методи за това и да се потърсят причините за пропуски и грешки в диагнозата.

3.2.4. Да се определи вида на хипотрофията и честотата й по срок на бременността.

3.2.5. Да се определят най-често използваните терапевтични схеми при ИУРП.

3.2.6. Да се определи ефектът от начина на родоразрешение върху състоянието на ретардирания плод при различни възрастови групи.

3.2.7. Да се установи смъртността при хипотрофични плодове и да се сравни с тази при еутрофични.

4. Материал и методика

4.1. Материал (пациенти, групи)

Проучването е с ретроспективен и проспективен характер според използваната методика за събиране на данните и проследяване на бременните и новородените. Ретроспективната част има за цел да проучи състоянието на проблема в действителност и на практика. Проспективните изследвания страдат от недостатъка, че предварителното групиране на случаите и изискуемото информирано участие (съгласие) манипулират реалната действителност. Данните от такива проучвания осветляват повече теорията, отколкото практиката. Комбинирането на данните от ретроспективните и проспективните изследвания допринасят за отразяване на действителността в ежедневната практика.

Проучването обхваща периода от 2009 г. до 2012 г.

Случаите са разпределени според поставените задачи така:

1. ***За изграждане на номограма за теглата и ръста на новородените от 24 до 40-та г.с. са използвани данните при раждането на 1748 случая***. Новородените са разпределени на групи с интервал от една седмица.

Наблюдението започва след 24 г.с. тъй като под този срок на бременността има висока мъртвораждаемост и неясна преживяемост и заболеваемост. След 40 г.с. съществуват твърде големи вариации в теглото на новородените, срокът на бременността често е неясен поради различната продължителност на цикъла и липса на надеждни други данни за уточняване на срока на бременността в този период. В проучването плодовете не са разделяни по пол, тъй като разликата е

значително под стъпката на увеличение на теглото. Срокът на бременността е в навършени седмици.

Критерии за включване са: едноплодна бременност, живородено, известен срокът на бременността по ПРМ и УЗ и морфологичната зрелост на плода да не се различават повече от 1 седмица от възрастта по ПРМ.

Критерии за изключване са: плодове с малформации, с тегло за съответната седмица над 90 персентил (макрозомни плодове) и под 10-ти персентил (ретардирани плодове) според подобрената скалата на Babson

2. ***Група на интраутеринно ретардираните плодове***. Тя включва 329 случая на живо или мъртво родени плодове, без малформации и с тегло под 10-ти персентил по скалата на Fenton.

Всички хипотрофични плодове са подразделени на такива с асиметрична и симетрична ретардация според отношението на теглото към ръста и срока на бременността. За целта на нашето проучване за асиметрична хипотрофия се приемаха плодове с тегло под 10-ти персентил и ръст над него. Когато теглото и ръста са под 10-ти персентил плода се приемаше за такъв със симетрична хипотрофия.

Хипотрофичните плодове са подразделени на тежка и лека хипотрофия. За лека се приема под 10-ти персентил, а за тежка под 3-ти персентил. При тежка хипотрофия обикновено и двата показателя са под 3 персентил. Когато ръста и теглото са симетрично понижени, хипотрофията се приемаше за симетрична. При по-голямо понижение на теглото от това на ръста хипотрофията се приемаше за асиметрична.

3. ***Контролна група еутрофични плодове***. За контролна група са използвани 530 случая на бременности с еутрофични плодове. Подборът на контролната група е правен по време на събиране на случаите от наблюдаваната група, като сме се стремили да са в подобен срок на бременността. Бройката контролни случаи е по-голяма от тази на хипотрофичните плодове с цел подобряване достоверността на статистиката. С тази група са сравнени всички наблюдавани параметри в групите с хипотрофични плодове – приемна диагноза, лечение, избор на начин на родоразрешение, състояние на плода при раждането (Апгар и pH) и др.

4. ***Генетични белези на тромбофилия са изследвани при 94 пациентки с ИУРП***. Групата е разделена на симетрична и асиметрична хипотрофия и те са сравнени с референтна група бременни жени с еутрофични плодове.

4.2. Методика

Наблюдаваната група ретардирани плодове и сравнението им с еутрофичните са подразделени на подгрупи по срок на бременността, за да се елиминира влиянието на зрелостта на плода върху медицинското поведение и перинаталния изход на плода. Разпределението на подгрупи е на периоди от 4 седмици, съобразено със степените на недоносеност.

ИУРП е диагностицирана чрез:

- антенатално чрез ултразвукова биометрия.
- постнатално чрез измерване на теглото и ръста на новороденото. Използвана е номограмата на T.R. Fenton (2003г.), в която са представени стойностите в персентили за: тегло и ръст. По тази номограма е определено липсата или наличието на ретардация и нейния вид.

Срокът на бременността е в навършени седмици и е определен по сигурна ПРМ, фетална биометрия и зрялост на плода при еутрофичните плодове и при случаите, използвани за изграждане на нашата номограма за ръста и теглото на плодовете.

При хипотрофичните плодове за определяне срока на бременността са използвани данните от ПРМ, ултразвукова биометрия в началото на бременността и зрелостта на плода при раждането.

Зрелостта на плода е определена от неонатолог след раждането, като е използвана скала на Hoepffner W, Rautenbach M.

Данните за съпътстващи и минали заболявания, както и за предишни бременностти са взети от История на раждането. От медицинската документация е извадено медикаментозното лечение, без медикаментите, използвани за индукция или стимулация на раждането. Отчетен е броя на медикаментите във всеки случай. Тъй като лекарствата са с различни търговски имена, те са групирани в групи – токолитици, антихипертензивни, кортикостероиди и др.

Състоянието на новороденото е определено по Апгар скора на 1/5 мин от раждането и за проучването е взето първото изследване на pH на плода.

Изследването за вродени фактори на тромбофилия е направено в Национална генетична лаборатория и Център по молекулярна биология (доц. Алексей Савов, дб.).

4.3. Използвани статистически методи

За обработката на данните от проучването е използвана програмата SPSS. Приложени са следните видове статистически методи:

А. Описателни методи и методи за оценка.

- Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум;

- Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), които включват абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти);

- Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотезите.

1. Параметрични.

- Т-тест за две независими извадки за проверка за равенство на две среди.

2. Непараметрични методи.

- Метод на Колмогоров – Смирнов (Kolmogorov – Smirnov) и Шапиро - Уйлк (Shapiro – Wilk) за проверка на нормалност на разпределението на количествена променлива.

- Метод на Ман – Уйтни (Mann - Witnew) – сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално.

- Метод на хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher exact test) за търсене на връзка между две качествени променливи.

В. Регресионен анализ.

Логистичен регресионен анализ – връзка между бинарни (дихотомни) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи (рискови фактори).

5. Резултати и обсъждане

5.1. Фетален растеж според срока на бременността и зрелостта на плода

Тегло на плода

Проучването е смесено – проспективно и ретроспективно. Случаите са разпределени по седмици на бременността от 24 до 40-та . След раждането е определяна от неонатолога морфологичната зрялост на плодовете. Често зрелостта се определя между две седмици, поради което за целта на статистиката зрелостта е определяна и като седмица и половина.

На таблица 1 са показани резултатите за средното тегло и ръст на 1748 плодове от 24 до 40 г.с. Разпределението на случаите по срок на бременността е показано на таблица 1.

Таблица 1. Тегло и ръст на плодовете от 24 до 40 г.с.

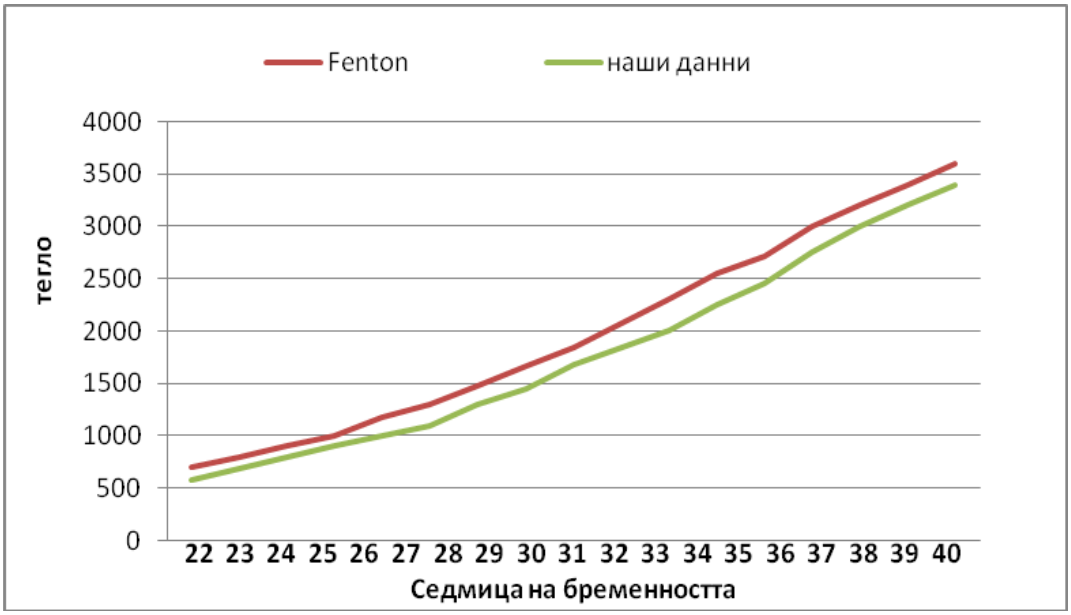
Седмица	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Брой	56	35	47	96	103	100	92	137	197
Тегло (гр.)	583 ±94	668 ±133	791 ±140	905 ±164	1043 ±195	1132 ±187	1299 ±216	1459 ±238	1721 ±300
Ръст (см)	30.9 ±2.6	32.2 ±2.1	33 ±2.1	35 ±2.6	36.2 ±2.4	37.2 ±2.7	38.4 ±2.7	39.6 ±2.5	41.7 ±2.4

Таблица 1. продължение

Седмица	33	34	35	36	37	38	39	40
Брой	136	92	67	68	87	196	118	121
Тегло (гр.)	1832 ±295	2033 ±300	2259 ±324	2469 ±313	2749 ±446	3002 ±350	3208 ±362	3310 ±452
Ръст (см)	42.8 ±2.5	44.0 ±2.4	45.0 ±2.2	46.1 ±2.0	47.7 ±2.2	48.6 ±1.7	49.6 ±1.6	51.0 ±1.9

Както се вижда от таблицата от 24 до 30 г.с. плода наддава на тегло средно около 100 гр. седмично. От 31 до 39 г.с. средното седмично увеличение е около 200 гр.

На фигура 1 са представени теглата според 50-ти персентил по срок на бременността на настоящето проучване и това от подобрената от Fenton таблица на Babson и Benda.

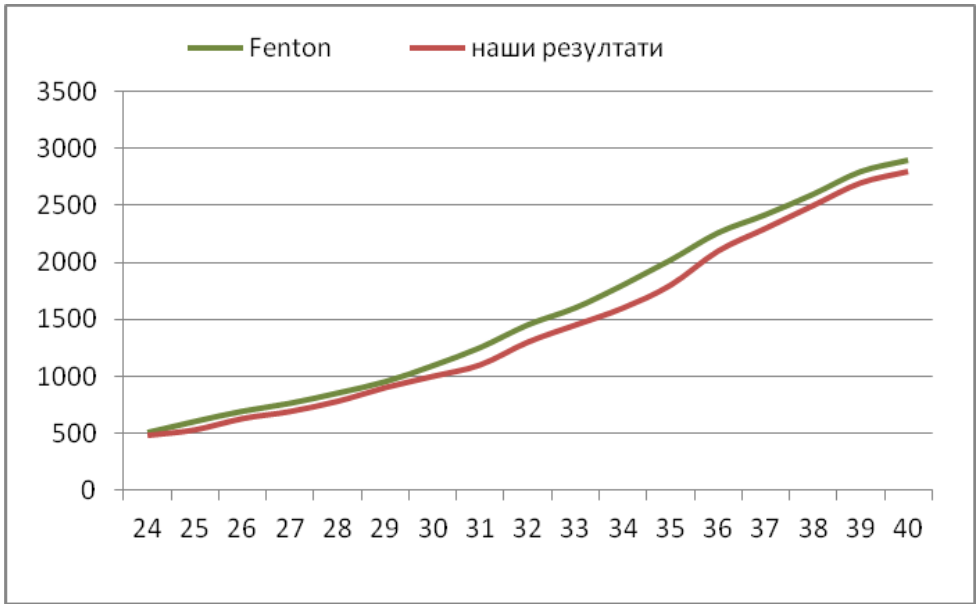


Фиг. 1. Сравнение на средните стойности на теглата на плодовете от двете проучвания.

Установява се разлика между двете проучвания средно с 200 гр. за всяка седмица. Това може да се отдаде на селекцията на случаите. В нашето изследване са включени само случаи с нормално за срока на бременността тегло. Ако се включат всички случаи от съответния срок на бременността, то случаите с макрозомия или хипотрофия ще се отразят на стойностите в таблицата и тя ще бъде по-малко

дискриминационна относно откриване на нарушенията в развитието на плода.

Според всеобщо приетата дефиниция за хипотрофия, теглото на плода трябва да е под 10-ти персентил за съответния срок на бременността. На фиг. 2 са сравнени 10-ти персентил от таблицата на Fenton и нашето проучване.



Фиг. 2. 10-ти персентил от наши данни и тези на подобрената таблица на Fenton

Нашите резултати показват по-ниски стойности за 10-ти персентил в сравнение с таблицата на Fenton.

Разликите в 50-ти и 10-ти персентил между нашето наблюдение и това на другите автори най-вероятно се дължи на различния дизайн на наблюденията и подбора на случаите. В проучването на Kramer (109) са включени само „здрави новородени", в това на Niklasson (135) продължителността на наблюдавания период е също различен от 2 до 13 години. Бройката наблюдавани под 30 г.с. са обикновено малко в

сравнение с последващите седмици. Не добре е определен и начина на определяне срока на бременността. В публикацията на Kramer част от случаите са сравнени по ПРМ и ранния ултразвук, в това но Niklasson срокът на бременността по ПРМ не трябва да се различава повече от 2 седмици от определения от акушера срок по клинични данни. Получените криви се различават. Така в таблицата на Alexander (16) за 32 г.с. данните показват 2.2 кг за 50-ти персентил и 3.2 кг за 90-ти персентил, докато в таблицата на Kramer стойностите са 1.9 кг и 2.3 кг респективно. Според нашето проучване за 32 г.с. 50-ти и 90-ти персентили са 1.7 кг и 2.1 кг. Също така установяваме разлика повече от 100 гр в 10-ти и 50-ти персентил след 36-та гестационна седмица.

Скалата на Fenton е изградена въз основа на усреднените данни от няколко изследвания за важните персентили – 3-ти, 10-ти, 50-ти, 90-ти и 97-ми. Така броя случаи става голям, но остава неяснотата в подбора им и точността в срока на бременността. Усредняването на персентили ни се струва не особено коректно, тъй като формулата за изчисляване на персентилите изисква поредица от брой стойности на даден параметър.

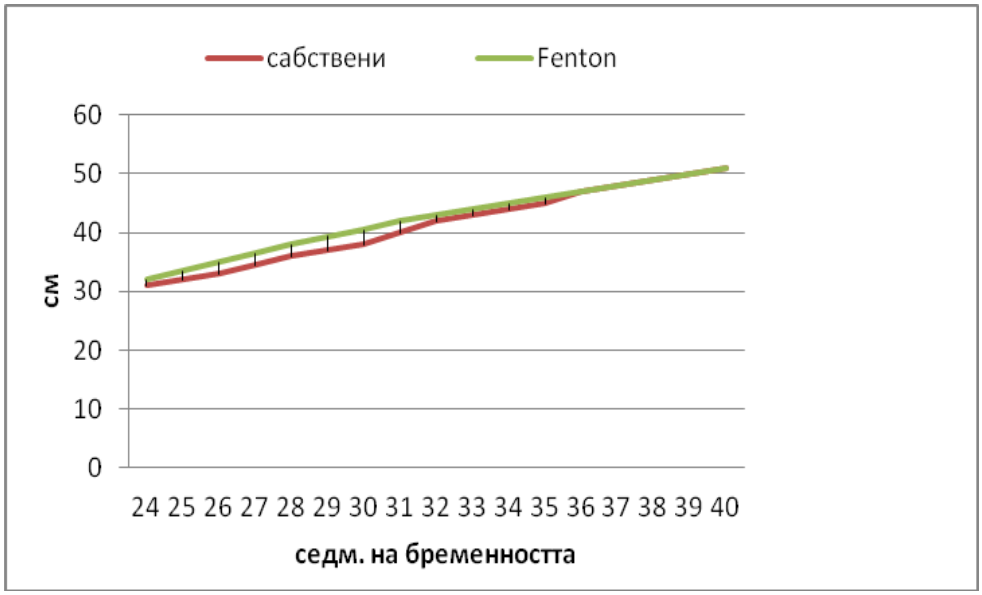
В настоящето проучване новородените са определени като хипотрофични по скалата на Fenton и са 329 случая. Според изградената от нас скала за тегло на плода, хипотрофичните са 239 или с 90 случая по-малко.

За период от 8 месеца през 2011 г. са обхванати всички хипотрофични плодове – 116 случая, отговарящи на критериите за включване. Според таблицата на Fenton честотата е 7.09%, а според нашата таблица са 5.1%. Тези стойности са подобни на съобщаваните в развитите страни (167). Тази честота е само за болница „Майчин дом” и

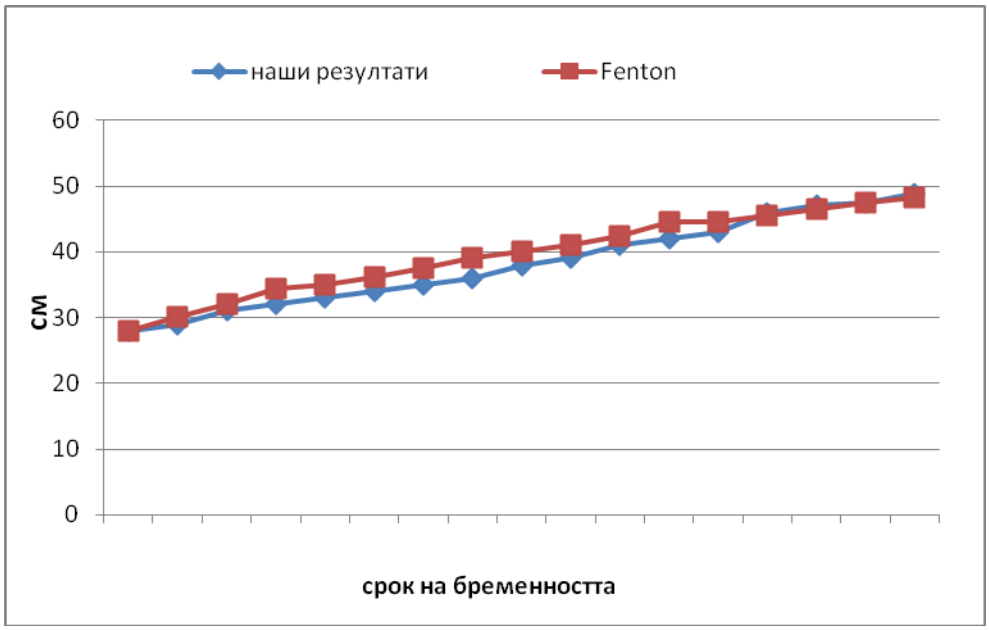
не е репрезентативна за страната. В болницата се концентрират високо рискова и патологична бременност, недоносени раждания и антенатално загинали плодове, които улесняват целта на наблюдението, но изкривяват данните за реалната честотата на ИУРП в страната.

Ръст на плода

На фиг. 3 и 4 са представени сравнителни данни за 50-ти и 10-ти персентил за ръста на плодовете.



Фиг. 3. 50-ти персентил на ръста на плода



Фиг. 4. 10-ти персентил на ръста на плода.

Както се вижда ръста на плодовете до 36 г.с в нашата група е по-нисък от този на таблицата на Fenton. Тези разлики може да се отдадат на различния дизайн на двете проучвания, както и на особеностите на популацията, в която е направено.

От 1971 г. до 2001 г. в света са направени 19 различни номограми за феталния растеж, които са базирани на изследвания от 300 до 3 милиона случаи в Европа, Австралия и Северна Америка (62). Таблиците са за момчета, момичета, първескини и мултипари, еднoплодна и многоплодна бременност и дъпълнително са разделени според етническата принадлежност (76, 92). Въпреки това детайлизиране таблиците се различават и стават трудни за ежедневна употреба. В Дания през 2009 година е правена крива на феталния растеж и е сравнена с такава преди 50 години. Установяват, че понастоящем феталното тегло е по-малко през бременността, но е по-голямо в седмиците след раждането (178). Обратно, в Шотландия за

период от 30 години се наблюдава повишение на теглото при раждането (37).

Повечето автори смятат, че трябва да се използват собствени номограми за феталния растеж, за да се подобри диагнозата на феталната ретардация (55, 115, 123). Сопред някои автори (19) кривата на нарастване на плода трябва да се съобрази с антропометричните параметри на майката, за по-добро прогнозиране на феталната смъртност и заболеваемост. В литературата обаче не съществуват достатъчно добре рендомизирани проучвания, които да доказват преимуществото на локално изработените спрямо общоприетите номограми с оглед перинаталния изход (45).

Изводи

1. Установяват се по-ниски стойности за 50-ти и 10-ти персентил на теглата и ръста на плодовете в нашия контингент бременни със съобщаваните в литуратурата.

2. За оценка нормалния растеж на плодовете трябва да се използват номограми за съответната популация.

3. Ако се използва нашата крива за 10-ти персентил, броят на новородените, категоризирани като хипотрофични ще намалее.

5.2. Характеристика на наблюдаваните групи.

За целта на проучването ще бъдат сравнявани групите с хипотрофични според номограмата на Fenton и групата с еутрофични плодове (контролна). Използва се номограмата на Fenton, тъй като тя е широко разпространена в света и така можем да сравняваме нашите данни с тези на други автори.

5.2.1. Възраст на жените.

Потърсихме връзка между годините на бременната и честотата на ИУРП (табл. 2).

Таблица 2. Възраст на бременната и честота на ИУРП

Години	Хипотрофични (%)	Еутрофични (%)	P
15	0.83	1.00	NS
16	1.24	1.50	NS
17	0.00	0.07	NS
18	2.49	1.75	NS
19	1.66	1.75	NS
20	4.97	2.25	NS
21	2.07	4.50	NS
22	3.31	3.00	NS
23	6.22	4.00	NS
24	3.31	6.50	NS
25	4.56	1.75	NS
26	5.81	4.00	NS
27	5.81	5.00	NS
28	4.97	5.75	NS
29	6.22	5.75	NS
30	6.63	5.75	NS
31	5.81	4.75	NS
32	5.39	4.75	NS
33	6.22	5.00	NS
34	5.81	4.75	NS
35	3.31	3.50	NS
36	2.49	2.50	NS
37	2.49	3.50	NS
38	0.83	2.50	NS
39	1.24	2.00	NS
40	3.31	2.00	NS
41	0.83	1.75	NS

Като общо разпределението на възрастта отговаря на тази на общата популация, раждащи в болницата. Данните не установяват разлика в честотата по възраст на жените родили хипотрофични и еутрофични плодове.

Средната възраст на жените в групите е показана на таблица 3

Таблица 3. Възраст на жените в групите

Групи	брой	X	SD
Контрола	530	28.74	6.58
Хипотрофични	329	28.79	6.09

Липсата на разлика във възрастта на групите говори, че възрастта на жената няма отношение към вътрематочната ретардация на плода.

Явно не съществува връзка между възрастта на бременната и хипотрофията на плода,поради което възрастта на жената не може да бъде приета като рисков фактор за ИУРП.

5.2.2. Паритет.

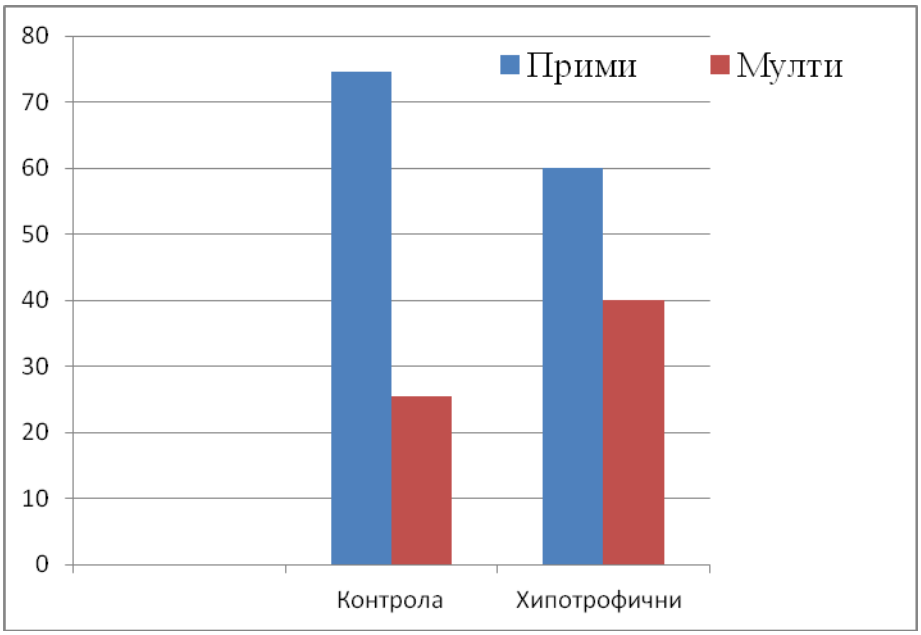
Тъй като определянего на хипотрофията се прави след раждането, то в следващите таблици с паритет 1 се означават фактически раждащите за първи път.

На таблица 4 и фиг. 5 са показани наблюдаваните групи според паритета.

Таблица 4. Паритет на жените в наблюдаваните групи

Групи	Прими N(%)	Мулти N(%)

Еутрофични	395 (74.5)	135 (25.5)
Хипотрофични	197 (60.0)	132 (40.0)



Фиг. 5. Относителен дял на прими- и мултипари при групите

Според статистическия анализ (X^2 ›0.05) няма разлика в паритета между контролната група и тази на ретардираните плодове.

На таблица 5 е представена възрастта на първескините и мултипарите в групите.

Таблица 5. Възраст на жените в групите според паритета

ГРУПИ	**Прими**	**Мулти**
Контрола	27.35 ± 6.63	30.64 ± 6.04
Хипотрофични	27.66 ± 6.00	30.11 ± 4.66

Между групите не съществува разлика във възрастта според паритета. Същевременно прави впечатление, че първото раждане е средно на 28 години, а второто на 30 годишна възраст. В сравнение с

проучвания в болница „Майчин дом” възрастта на първото и второто раждане се е повишила. Може да се приеме, че ние сме в унисон с други страни в Европа, където възрастта на раждащите се е увеличила, причина за което са редица социално-икономически фактори.

На таблица 6 е представен паритета по срок на бременността

Таблица 6. Паритет по срок на бременността при еутрофични и хипотрофични плодове

Седмица	Еутрофични X±SD	Хипотрофични X±SD	P
24-25	1.57 ± 0.44	1.57 ± 0.53	NS
26-27	1.38 ± 0.47	1.71 ± 0.41	NS
28-29	1.47 ± 0.49	1.40 ± 0.48	NS
30-31	1.34 ± 0.45	1.27 ± 0.39	NS
32-33	1.46 ± 0.49	1.21 ± 0.33	NS
34-35	1.31 ± 0.42	1.51 ± 0.49	NS
36-37	1.32 ± 0.43	1.40 ± 0.48	NS
38-39	1.52 ± 0.49	1.38 ± 0.47	NS
40-41	1.53 ± 0.49	1.37 ± 0.47	NS

По литературни данни хипотрофията се среща повече при първескини. При втора бременност плодовете обикновено са по-тежки в сравнение с тези от първата бременност. Това се отнася за вагиналните раждания. Напоследък се увеличиха много повторни раждания да стават с ЦС след прекарано вече ЦС. Съществуват и изследвания (1), които показват, че при ресекцио плодовете са по-леки в сравнение с тези от предишната бременност. Така на практика *понастоящем паритетът не оказва влияние върху честотата на ИУРП.*

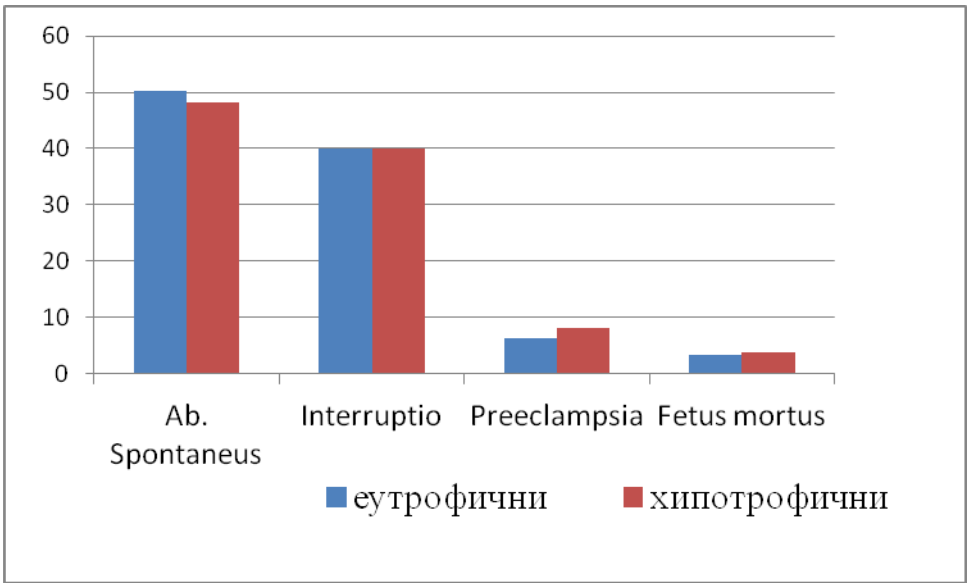
Статистиката показва, че и паритетът на жената не е рисков фактор за хипотрофия на плода.

5.2.3. Акушерска анамнеза.

В литературния обзор бяха представени редица обстоятелства от предишна бременност, които се приемат за рискови фактори за ИУРП в последваща бременност. На таблица 7 и фиг. 6. са показани как са протекли предишните бременности на раждалите жени в групите.

Таблица 7. Минали бременности на раждалите жени

Предишни бременности	**ГРУПИ**		
	контрола	**хипотрофични**	**P**
Ab. spontaneus	50.3%	48.1%	ns
Interruptio	40.1%	40.1%	ns
Praeeclampsia	6.4%	8.1%	ns
Foetus mortus	3.4%	3.7%	ns



Фиг. 6. Рискови фактори от предишна бременност при групите

Данните не установяват разлика в групите относно важни анамнестични данни за предходящи бременностти. *Явно проучените рискови фактори от предходяща бременност нямат съществена предиктивна стойност относно развитието на вътрематочната ретардация при последваща бременност.*

Прави впечатление високата честота на спонтанните аборти при мултипарите в контролната и наблюдаваната групи. Това може да се обясни с концентрацията на случаи с обременена анамнеза в болница „Майчин дом", където съществуват най-добри условия за неонатални грижи и лечение. Фактът, че бременните не са подбрани напълно по случаен принцип, а са част от контингента на СБАЛАГ „Майчин дом", води до натрупване на специфични особености у включените жени, както в контролната, така и в наблюдаваните групи. Честотата на спонтанните и по желание аборти, прееклампсията и мъртвораждания е по-висока от тази в нашата популация, което говори за селекция на пациентките в болницата.

5.2.4. Придружаващи бременността заболявания.

Без придружаващи заболявания са 346 (65.3%) жени в контролната група с еутрофични плодове и 201 (61.1%) в групата с IUGR. В групата с хипотрофични плодове има 4% повече случаи с придружаващи бременността заболявания, но разликата е статистически недостоверна.

И по този показател не се установява разлика в групите с ретардация и контролната група жени, родили еутрофични плодове.

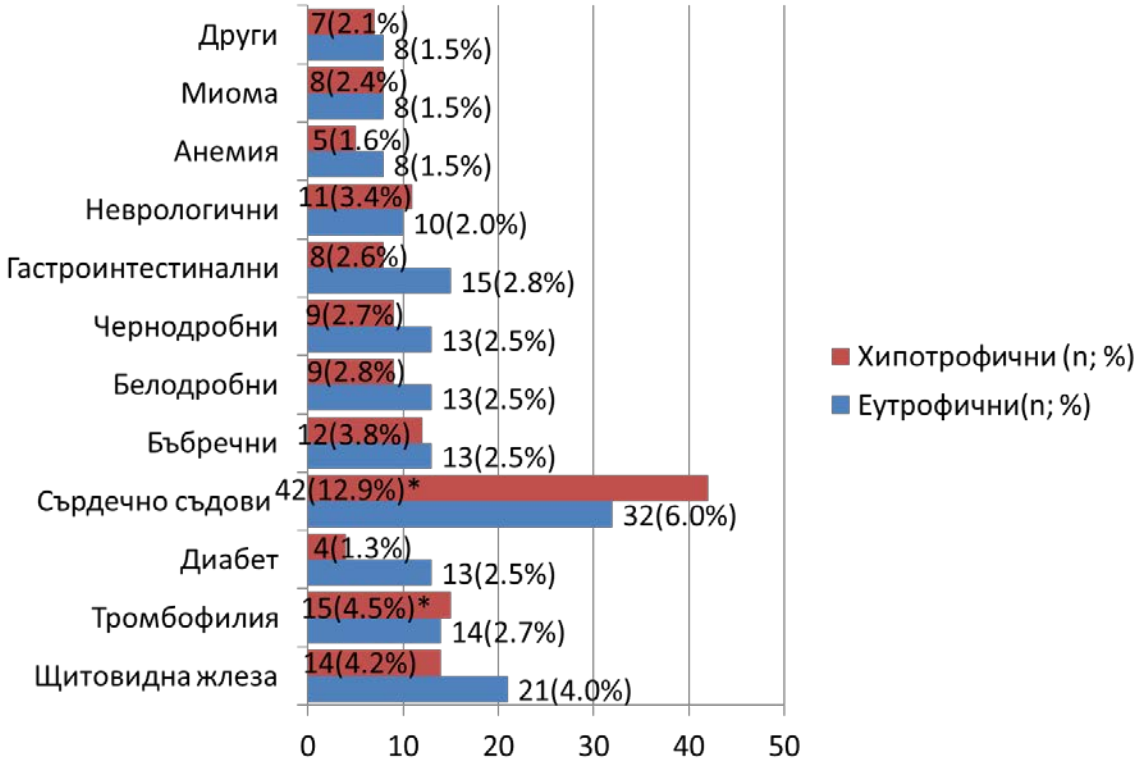
Според редица автори придружаващите заболявания като: диабет, хипертония, бъбречни и чернодробни заболявания оказват влияние върху растежа на плода.

На таблица 8 и фиг. 7 са показани най-важните за развитието на ретардация придружаващи бременността заболавания.

Таблица 8. Придружаващи бременността заболявания

ЗАБОЛЯВАНИЯ	Групи	
	Еутрофични(n; %)	Хипотрофични (n; %)
Щитовидна жлеза	21 (4.0%)	14 (4.2%)
Тромбофилия	14 (2.7%)	15 (4.5%)*
Диабет	13 (2.5%)	4 (1.3%)
Сърдечно-съдови	32 (6.0%)	42 (12.9%)*
Бъбречни	13 (2.5%)	12 (3.8%)
Белодробни	13 (2.5%)	9 (2.8%)
Чернодробни	13 (2.5%)	9 (2.7%)
Гастроинтестинални	15 (2.8%)	8 (2.6%)
Неврологични	10 (2.0%)	11 (3.4%)
Анемия	8 (1.5%)	5 (1.6%)
Миома	8 (1.5%)	8 (2.4%)
Други	8 (1.5%)	7 (2.1%)

* $P \leq 0.05$



Фиг. 7. Придружаващи бременността заболявания

От придружаващите бременността заболявания само тромбофилията и сърдечно-съдовите, особено хипертонията, имат отношение към развитието на интраутеринна хипотрофия. Честотата на останалите заболявания нямат статистически достоверна разлика между контролната и наблюдаваната групи. Това може би се дължи на факта, че не всички от тях водят непременно до плацентарна инсуфициенция, която е основната причина за хипотрофия.

Тромбофилията като рисков фактор за неблагоприятен изход на бременността се проучва от много автори и в различни аспекти. Според Gat I, и кол. 2014 г. мутации на Фактор V Leiden са отговорни за плацентарни инциденти и тромбоемболии по време на бременността.

Hansda J1, Roychowdhury J (2012г.) установяват връзка между дефицит на протеин S и повишен фактор VIII с повтаряща се антенатална смърт на плода. Според други автори дефицита на протеин S и мутациите в гена на MTHFR са по-чести при ИУРП (128).

За да проверим влиянието на вродената тромбофилия върху интраутеринната ретардация на плода, при 94 случая на ретардация на плода изследвахме петте най-важни генетични мутации за тромбофилия. Случаите на ретардираните подразделихме на лека (под 10-ти персентил) и на тежка (под 5-ти персентил). Според нашите резултати при леката степен превалират симетричната хипотрофия (най-вероятно и здравите малки за възрастта си новородени), а при тежката – по-голямата част са с асиметрична хипотрофия, където би трябвало да проличат случаите с вродена тромбофилия, като причина за ретардацията. За по-голяма достоверност на проучването сравнихме двете подгрупи с референтни стойности към Националната генетична лаборатория за еутрофични плодеве (66 случая). Резултатие са показани на таблица 9.

Таблица 9 . Генетични маркери и наблюдаваните генотипове в двете групи ретардирани и при еутрофичните контроли.

Изследвана група	FV (R506Q)			F II (20210G/A)		
	M/M	M/H	H/H	M/M	M/H	H/H
хипотрофичен плод Общо	**1 (1.1%)**	**7 (7.4%)**	**85 (90.4%)**	**0 (0%)**	**6 (6.4%)**	**88 (93,6%)**
симетричен	**0 (0%)**	**5 (9.1%)**	**50 (90.9%)**	**0 (0%)**	**5 (9.1%)**	**50 (90.9%)**
асиметричен	**1 (2,6%)**	**3 (7.7%)**	**35 (89.7%)**	**0 (0%)**	**1 (2.6%)**	**38 (97.4%)**
LMP + еутрофичен плод	**0 (0%)**	**5 (7.6%)**	**61 (92.4%)**	**0 (0%)**	**6 (7.8%)**	**71 (92.2%)**

Таблица 9. Продължение

Изследвана група	PAI 4G/5G			MTHFR C677T		
	4/4	4/5	5/5	M/M	M/H	H/H
хипотрофичен плод Общо	**31 (33%)**	**50 (53.2%)**	**13 (13.8%)**	**35 (38.9%)**	**43 (47.8%)**	**12 (13,3%)**
симетричен	**20 (36,4%)**	**31 (56.4%)**	**4 (7.3%)**	**21 (40,4%)**	**23 (44.2%)**	**8 (15,4%)**
асиметричен	**11 (28,2%)**	**19 (48.7%)**	**9 (23,1%)**	**14 (36,8%)**	**20 (52.6%)**	**4 (10,5%)**
LMP + еутрофичен плод	**11 (25,6%)**	**23 (53.5%)**	**9 (20,9%)**	**37 (45,1%)**	**34 (41.5%)**	**11 (13,4%)**

По литературни данни с повишен риск за тромбофилия се асоциират хомо и хетерозиготното носителство на генетични дефекти във FV и FII гените, това са мутациите R506Q и 20210 G-A, както и хомозиготния генотип 4G/4G на гена, кодиращ инхибитора на плазминогенния активатор (PAI) и T/T генотипа на гена, кодиращ метилен тетрахидрофолат редуктазата (MTHFR).

Статистическата обработка беше извършена с непараметрични методи 2x2 таблица и Fisher's exact test, като бяха сравнявани комбинациите от рисковите генотиповете в двете изследвани групи. Статистическият анализ не показа значима разлика в честотата на алелите и генотипове на FV, на FII, на PAI и на MTHFR за двете изследвани групи. При сравнение с контролната група еутрофични плодове се установява разлика само в генотиповете за MTHFR. За подобен резултат съобщава Mirzaei F1 и кол. 2013 г. От друга страна нарушението в тези гени има минимално значение за развитието на вродената тромбофилия.

Според Larciprete G1 и кол. (2010 г.) Rossi F, Deaibess T, значението на тромбофилията за развитието на усложнения в бременността зависи в голяма степен от дизайна на изследването. При

нас когато сравняваме лека и тежка степен на ИУРП не установяваме разлика във вродените маркери за тромбофилия. Когато, обаче, сравним наблюдаваната група хипотрофични плодове с контролата от еутрофични се установява достоверна разлика за гена, кодиращ инхибитора на плазминогенния активатор (PAI). Установената разлика само в един от гените, отговорни за развитието на вродената тромбофилия, не дава основание да се приеме, че хемостазата е ключова за еутрофичното състояние на плода. Сранение на нашите резултати с такива на други автори е трудно да се направи, тъй като подбора на случаите, вида на проучването и дефиниране на основната цел на проучванията са различни.

Получените резултати показват, че генетичните маркери свързани с повишен риск за тромбофилия нямат съществено значение за забавяне в развитието на плода и не следва да се разглеждат като самостоятелен рисков фактор. Въпреки това тяхната роля не трябва категорично да бъде изключвана и е необходимо по обстойно проучване в по големи групи и като асоциация с други изследвани показатели.

5.3. Диагноза на ИУРП

Приемна диагноза и ИУРП

Интраутеринната ретардация на плода е важна за определяне на начина на наблюдение на бременността, поведението по време на болничния престой, начина на родоразрешение, както и поведението в послеродовия период. Поради това поставянето на диагнозата още преди и по време на хоспитализацията е от съществено значение за правилното изграждане на плана за поведение и родоразрешение.

Според документацията, като приемна диагноза са използвани: ИУРП, IUGR, Retardatio foetus и Hypothrophia foetus. Явно в нашата практика не е приета единна диагноза за изоставащия в развитието си плод.

От бременните, родили хипотрофични плодове, само в 56 от тях (17%) това състояние на плода е отразено в приемната диагноза. Подобна честота на правилно поставена диагноза се съобщава и от други автори (71) в 2013 година. Особено затруднения се наблюдават след 36-та седмица на бременността, когато според номограмата има по-голяма вариация в теглата на плодовете. Дадено тегло може да е нормално за период от 6 последователни гестационни седмици и точността на ПРМ се явява от съществено значение за класифицирането на плода като еутрофичен или хипотрофичен. Известно е, че част от бременните не си спомнят с точност датата на ПРМ. В малките срокове на бременността границата между 10-ти и 3-ти персентил е твърде близка и пречи за точната диагноза на хипотрофията и нейната тежест.

Липсата на хипотрофията в приемната диагноза се наблюдава главно в посочените спешни случаи. Най-вероятно приемащият лекар не е сметнал за необходимо добавянето и на диагнозата „хипотрофия" при наличието на по-важни приемни диагнози и състояния, като прееклампсия, артериална хипертония на бременната, abruption placaente, placentae praevia, foetus mortus..

Пропускът на ИУРП в приемната диагноза може да се обясни и с това, че тя е поставена въз основата на ултразвуковата биометрия, която при приемането е еднократка. Литературните данни сочат серийното сонографско изследване за значително по-достоверно при

долавяне състоянието на хипотрофия на плода от еднократното изследване с този метод. Фактите показват известна слабост в доболничното наблюдение растежа на плода и не добра връзка с болничните заведения.

Нашите резултати установяват, че ИУРП не се разпознава при повечето от половината случаи при хоспитализацията на бременната и още в 28.2% от случаите се пропуска да се отбележи в приемната диагноза, поради наличие на спешни състояния, застрашаващи живота на жената или плода.

По време на болничното наблюдение допълнително е поставена диагноза ИУРП при 13 случая, което представлява 4.8% от случаите с хипотрофични плодове, без състоянието да е отразено в приемната диагноза. Може да се приеме, че и болничното наблюдение допринася незначително за изясняване на диагнозата ИУРП. Според нашите данни диагнозата хипотрофия се поставя чак след раждането в 80% от случаите.

Грешки при поставяне на диагнозата ИУРП

При първоначалния анализ на случаите с хипотрофия в приемната диагноза установихме, че диагнозата в болшинството от случаите е поставена въз основа на разлика повече от 2-3 седмици между срока на бременността по ПРМ и по УЗ биометрия. При два от случаите диагнозата е поставена клинично. Повод за диагнозата е бил олигохидрамнион, въпреки че новородените са били еутрофични за срока на бременността.

От случаите с приемна диагноза хипотрофия - 64, 8 от новородените са еутрофични за срока на бременността плодове. Това

представлява 12.5 % грешна диагноза на ИУРП. За да проследим източника за грешна диагноза анализирахме всички данни към случаите поотделно – тегло и ръст на плода, срок на бременността по ПРМ, по УЗ биометрия, морфологична зрялост на новороденото, състоянието на околоплодните води и вида на плацентата. Според този анализ, грешката се дължи основно на неправилно съобщена дата на ПРМ и неточно определяне на очакваното тегло според ултразвуковата биометрия. Пак поради неправилна ултразвукова биометрия един от случаите е определен като макрозомия, отразено в приемната диагноза, а в същност е родено хипотрофично за възрастта си новородено.

В 2 от случаите обаче не установихме причини за приемна диагноза „хипотрофия". Тези случаи са със срок на бременността над 36-та седмица и може да се приеме като опит за намиране на индикации за ЦС, тъй като те са родили с планово ЦС.

Нашият анализ показва, че г*решната приемна диагноза „Хипотрофия" се установява в 12.5% от случаите и се дължи главно на неточна ПРМ и неправилна УЗ биометрия*. Известно е, че биометрията в ежедневната практиката, за разлика от тази при планирани наблюдения, понякога не отразява правилно срока на бременността и очакваното тегло.

В настоящето проучване, случаите (8) на погрешно поставена приемна диагноза „Хипотрофия" се отстранени от случаите на плодове с хипотрофия.

5.4. Вид и тежест на хипотрофията

Симетрична и асиметрична хипотрофия

Видът на хипотрофията и нейното значение за перинаталния изход бяха дискутирани в литературния обзор.

За целта на нашето проучване за асиметрична хипотрофия се приемаха плодове с тегло под 10-ти персентил и ръст над него. Когато теглото и ръста са под 10-ти персентил плода се приемаше за такъв с симетрична хипотрофия. При тежка хипотрофия обикновено и двата показателя са под 3 персентил. Когато ръста и теглото са симетрично понижени, хипотрофията се приемаше за симетрична. При по-голямо понижение на теглото от това на ръста хипотрофията се приемаше за асиметрична.

На таблица 10 и фиг. 8 са показани броя на случаите и вида на хипотрофията.

Таблица 10. Вид на хипотрофията в наблюдаваните групи

	Брой случаи	Асиметрична	Симетрична
Хипотрофични (n)	329	124	205
Хипотрофични (%)	100	37.7	62.3



Фиг. 8. Вид на хипотрофията

Нашите данни установяват почти два пъти по-голяма честота на симетричната хипотрофия в сравнение с асиметричната. Според литературните източници симетричната се движи между 70 и 80% от случаите, а асиметричната между 20 и 30%. Нашето проучване показва незначимо по-висока честота на асиметричната хипотрофия в сравнение с тази на други автори. Това може би се дължи на затрудненото определяне на вида на хипотрофията при случаи когато теглата са близки до 10-ти персентил по скалата на Fenton и роля играят дните на гестационната седмица. Тази разлика може да се обясни с известен субективизъм при категоризация на плодовете, когато ръста на плода попада пак в гранични стойности.

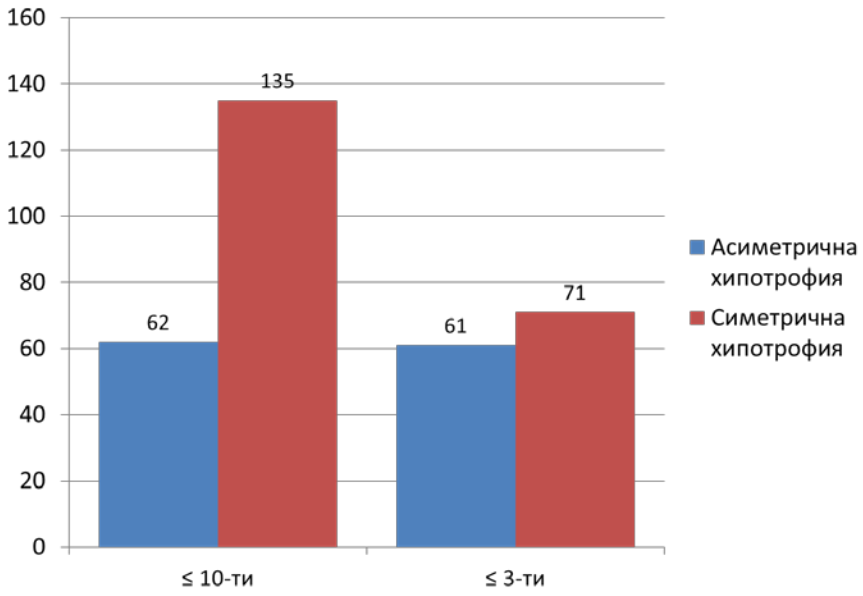
Тежест на хипотрофията.

Според литературните източници за тежка хипотрофия се приема когато теглото е под 3-ти персентил за срока на бременността. За да установим дали вида на хипотрофията има отношение към тежестта й подразделихме групите със симетрична и асиметрична хипотрофия на подгрупи – под 10-ти и под 3-ти персентил. Резултатите са показани на таблица 11.

Таблица 11. Вид и тежест на хипотрофията

Вид на хипотрофията	Тежест (според персентила)	
	≤ 10-ти	≤ 3-ти
Асиметрична	62	61
Симетричва	135	71

$X^2 = 7.45$ $P < 0.05$



Фиг. 9. Тежест на хипотрофията според вида й

Според нашите данни при асиметричната хипотрофия леката и тежка степен са с еднаква честота. *При симетричната хипотрофия достоверно повече са случаите с лека степен. В тази група най-вероятно попадат конституционално малките плодове.* Ако беше използвана нашата номограма за теглата на новородените голяма част от леката степен на симетрична хипотрофия щяха да са в групата на еутрофичните плодове.

Тежестта на хипотрофията при настоящето проучване е определена въз основа на теглото на новороденото. Теглото на новороденото, обаче, е индиректен показател за състоянието на плода. Според някои автори най-добре е тежестта да се определя въз основа на Пулсативния индекс (PI) от Доплеровата велосиметрия и характера на ДСТ от кардиотокографския запис. На базата на тези показатели са разработени скорови системи за оценка тежестта на хипотрофията, но те не намират широко приложение в практиката (138). PI и NST са по надеждни показатели за планиране времето на родоразрешение при хипотрофичните плодове.

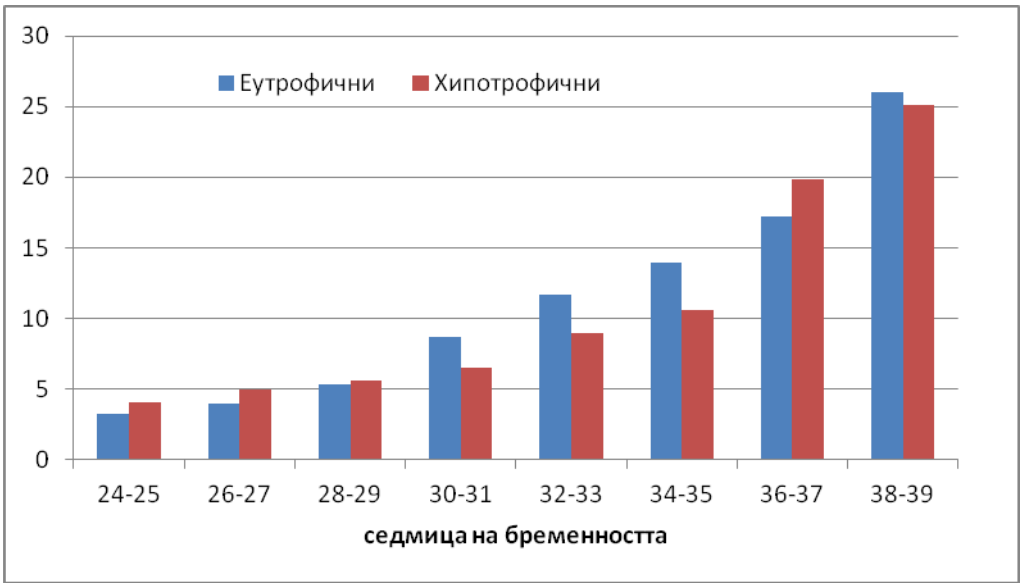
5.5. ИУРП и срок на бременността.

За заостряне вниманието на наблюдаващия акушер към възникване на хипотрофията на плода е важно да се знае времето, когато е най-вероятно да възникне това усложнение на бременността.

За по-голяма достоверност на разпределението на случаите по срок на бременността, сравнихме честотата на случаите по срок на бременността при хипотрофичните и еутрофични плодове (табл. 12 и фиг. 10).

Таблица 12. Честота на случаите по срок на бременността при хипотрофичните и еутрофични плодове.

Седмица	Еутрофични		Хипотрофични	
	брой	процент	брой	процент
24-25	17	3.20	13	4.04
26-27	21	3.96	16	4.97
28-29	28	5.28	18	5.60
30-31	46	8.68	21	6.52
32-33	62	11.70	26	8.97
34-35	74	13.96	34	10.56
36-37	91	17.17	64	19.87
38-39	138	26.04	81	25.15



Фиг. 10 . Относителен дял на случаите по срок на бременността

Таблица 12 ни дава основание да направим извод за времето на поява на хипотрофията. *Честотата на ранната хипотрофия (24-31 г.с.) спрямо всички хипотрофии е 21.1%. Късно появилата се хипотрофия представлява съответно 78.9% от всички хипотрофични плодове.*

Анализът на резултатите установява, че няма статистически достоверна тенденция за промяна на честотата за срока на ранната хипотрофия – 24-31 г.с. и се движи между 4 – 6% за гестационна седмица. При късно появилата се хипотрофия (след 32 г.с.) се установява значима тенденция за увеличение с напредване срока на бременността. Може да се предположи, *че късната ретардация се дължи главно на остаряване на плацентата и влошаване на нейната функция с напредване на бременността. При ранната хипотрофия честотата не зависи от срока на бременността. Това показва, че причините за ранната и късната хипотрофии са различни.*

5.6. Хоспитализация.

Причини за хоспитализацията.

Причините за хоспитализацията в известна степен отразяват качеството на доболничното наблюдение на бременните. Поради това сравнихме най-честите причините за хоспитализация в контролната група еутрофични плодове с наблюдаваната с ИУРП (табл.13).

Таблица 13. Причини за хоспитализация

Причина	Еутрофични		Хипотрофични		P
	брой	%	брой	%	
Маточни контракции	281	53.3	143	43.5	NS
МК + СПОМ	97	18.4	57	17.3	NS
СПОМ	45	8.5	12	3.6	NS
Хипертензивни състояния	31	5.9	57	17.3	S
Генитално кървене	24	4.5	15	4.5	NS
Диабет	9	3.4	0	0	-
Асфиксия	7	1.3	3	0.9	NS
ИУРП	8	1.5	27	1.8	NS
Foetus mortus	7	1.3	6	1.8	NS
Други	18	3.4	15	4.5	NS

Данните показват, че болшинството случаи с хипотрофия на плода постъпват за хоспитализация при поява на родилна дейност, както това е и при бременните с еутрофични плодове. Явно в доболничната помощ не се диагностицира ИУРП и тя става ясна чак след раждането на плода. Значимо по-голяма е честотата на случаите, хоспитализирани по повод на хипертензивни състояния (различни форми на предизвикана от бременността хипертония или хронична хипертония) при групата с хипотрофични в сравнение с групата еутрофични плодове. Този факт, а и по-горе установените показват същественото значение на артериалната хипертония за изоставане в развитието на плода.

Антенатално загиналите плодове са с еднаква честота в двете групи. Това е и очаквано, след като *се пропуска поставяне на диагнозата ИУРП в доболничната помощ.* Данните показват, че в 1.5% от еутрофичните плодове се поставя приемна диагноза ретардация. От тези случаи 2 са родили вагинално и 4 чрез ЦС. Много вероятно е тази диагноза да се добавя, за да оправдае раждане чрез ЦС.

Продължителност на хоспитализацията

Средният болничен престой в групата с хипотрофични плодове се движи от 1 до 27 дни, средно 3.9. Най-често престоят е бил 2 дни (median). Подобни са данните и за еутрофичните плодове – от 1 до 27 дни, средно 3.79. Най-честият престой е бил също 2 дни (median).

Не се наблюдава някаква връзка (r = -0.0275) между престоя преди раждането и срока на бременността при групата с хипотрофични плодове. При еутрофичните също не съществува връзка между болничния престой преди раждането и срока на бременността (r = 0.0632).

Прави впечатление късият болничен престой при хипотрофичните плодове, средно 3.9 дни, а най-често 2 дни. Това показва, че *в болницата сме привърженици на разбирането за липса на ефект от консервативното лечение на хипотрофията на плода и навременното родоразрешение се явява предпочитаната алтернатива*. На това мнение са и други автори.

Липсата на разлика в болничния престой преди раждането в групите с еутрофични и хипотрофични плодове може да се обясни още и с факта, че в болшинството от случаите с хипотрофия не е била диагностицирана при постъпването или при болничния престой.

5.7. Лечение по време на хоспитализацията.

За сега няма общоприет алгоритъм за поведение при хипотрофия на плода. Въпреки малкия болничен престой преди раждането, се опитахме да проучим вида на лечение при групата с хипотрофични плодове, като го сравним с това при групата с еутрофични новородени. Данните се показани на таблица 14.

При отчитане на прилаганите медикаменти не сме отчитали тези, които имат отношение към индукцията на раждането, стимулацията на родилната дейност, спазмолиза и постоперативното лечение. По този начин са отчетени само медикаментите преди започване на раждането.

Таблица 14. Медикаментозно лечение преди раждането.

Медикаменти	хипотрофични		еутрофични		P
	брой	%	брой	%	
Без лечение	152	46.2	306	58.1	
С лечение	177	53.8	221	41.9	
Само Cormagnesin	6	3.3	34	15.4	
Cormagnesin + кортикостероид	35	19.9	57	25.8	
Cormagnesin + Gynipral + кортикост.	19	10.7	66	29.8	
Cormagnesin + кортикост. + хипотензивни	25	19.9	8	3.6	
Cormagnesin + хипотензивни	35	19.9	21	9.5	
Магнезии per os	29	16.3	12	4.9	
Хипотензивни	0		11	4.8	
Кортикостероид	0		8	3.6	
Повлияващи хипотрофията	11	3.3	0		

Прави впечатление големият процент на пациенти, които не са имали лечение след хоспитализацията. Това са случаите, които са постъпили с маточни контракции или пукнати мехури.

Най-често употребяваният медикамент е магнезия под формата на венозна инфузия (Cormagnesin). Той е използван като токолитик самостоятелно и в комбинация с други токолитици (бета миметик, калциеви блокери и много рядко прогестаген). Тъй като в голяма част от случаите се е касаело за заплашващо преждевременно раждане, в половината от групата с хипотрофия и от групата с еутрофични плодове (50.5% и 59.2% съответно) е прилагано профилактика на респираторния дистрес синдром с кортикостероид.

В групата с хипотрофични плодове значително по-често в сравнение с групата на еутрофичните е добавяно към лечението антихипертензивни средства – едно или две. И тук, както в по-горните раздели проличава голямото значение на хипертензивните състояния за развитие на феталната хипотрофия.

Анализът на терапевтичните схеми показва, че основното лечение при хипотрофията на плода е комбинация от:

- Магнезиевия сулфат, който релаксира матката и профилактира усложненията на хипертензивните състояния на бременността. Правилността на това лечение се подтвърждава от опити на животински модели, където добавката на магнезиев сулфат намалява честотата и тежестта на хипотрофията и намалява нивото на цитокините/хемокините в амниотичната течност (53, 148).

- Бетамиметиците, които релаксират маточната мускулатура и разширяват артериите, с което повишават утероплацентарния кръвен ток.

- Антихипертензивни медикаменти, лекуващи етиологично част от причините за ретардацията на плода.

Допълнителни средства за лечение на хипотрофията, използвани в болницата са: инфузия на глюкозни и плазмени разтвори, добавка на протеини, биологично активни вещества, подобряващи енергийната обмяна в клетката (Dusodril). Тези средства са използвани в 15 случая от групата с ИУРП, което е 4.6% и в нито един случай от групата с еутрофични плодове. Това е твърде малко, тъй като хипотрофията при приемането е била известна в 56 случая. Рядката употреба на споменатите средства най-вероятно се дължи на късия престой или предстоящото раждане, непозволяващо продължително лечение за повлияване на хипотрофията. *Незадоволителното лечение на хипотрофичния плод се дължи на неразпознаване на състоянието в доболничното наблюдение и своевременната хоспитализация.*

5.8. Родоразрешение.

Начинът на родоразрешение е широко дискутиран в литературата въпрос. За сега няма определено становище за най-подходящ начин на родоразрешение – изчакване на спонтанно раждане, индукция на раждането или Цезарово сечение. За да проверим каква е тенденцията за начина на родоразрешение направихме анализ на практиката в болницата (табл. 15).

Таблица 15. Начин на родоразрешение при групата с хипотрофични и еутрофични плодове

Раждане	Хипотрофични		Еутрофични		p
	брой	%	брой	%	
Цезарово сечение	182	55.4	252	47.8	ns
- Ресекцио	22	6.7	35	6.6	ns
- Секцио парва	10	3.0	6	1.1	ns
Вагинално раждане	146	44.6	275	52.2	ns
- Прематурно раждане	95	28.9	143	27.1	ns

Данните показват незначимо по-малко вагинални раждания в групата с хипотрофични плодове в сравнение с еутрофичните. Този резултат е очакван, тъй като хипотрофичният плод е в известна степен страдащ и контракциите на раждането правят това явно. В практиката не рядко са случаите, при които при опит да се подготви цервикалния статус с простагландини или при започване на индукция на раждането с окситоцин се явяват децелерации и записът се отчита като функционален окситоцинов тест положителен.

Според резултатите *по-често е и секцио парва при хипотрофичните плодове*. В тези случай теглото на плода е по-малко, но срока на бременността е по-голям и акушера по-смело преминава към родоразрешение чрез ЦС.

Нашите данни не показват значима разлика в начина на родоразрешение между бременни с хипотрофични и еутрофични плодове.

Интерес представляват и индикациите за ЦС. В групата с ИУРП хипотрофията е посочена като индикация в 38 случая, което е 20.8% от

случаите с ЦС. В групата с еутрофични плодове в 15 (5.9%) случая хипотрофията присъства като индикация за ЦС, въпреки, че плодовете са били еутрофични и тази диагноза не присъства в приемната. Тези данни показват, че *хипоторофията се възприема като индикация за ЦС*.

Феталното страдание, остро или хронично, е посочено като индикация за ЦС в групата с хипотрофични плодове в 55 случая, което е 30.2% от Цезаровите сечения. В групата с еутрофични плодове феталното страдание е индикация за ЦС при 35 случая или 13.9%. Разликата между двете групи е статистически значима. Явно *хипотрофичните плодове са склонни към изразено фетално страдание преди или по време на раждането, което е причина за по-голямата честота на ЦС при такива плодове*.

5.9. Състояние на плода според начина на родоразрешение.

Състоянието на плода е преценено по Apgar score на първата минута, който най-добре отразява ефекта на начина на раждане върху новороденото и същевременно ориентира за обема на евентуалните реанимационни мероприятия. Апгар на 5-та минута има по-добро прогностично значение за бъдещото развитие на новороденото.

Тъй като състоянието на плода зависи основно от неговата зрялост (116), за да сравним състоянието на хипотрофичните с това на еутрофичните плодове, разпределихме случаите на интервали от по 4 седмици. Разпределението е съобразено със степените на недоносеност. Също така разпределихме случаите в двете групи на вагинални раждания и раждания чрез ЦС.

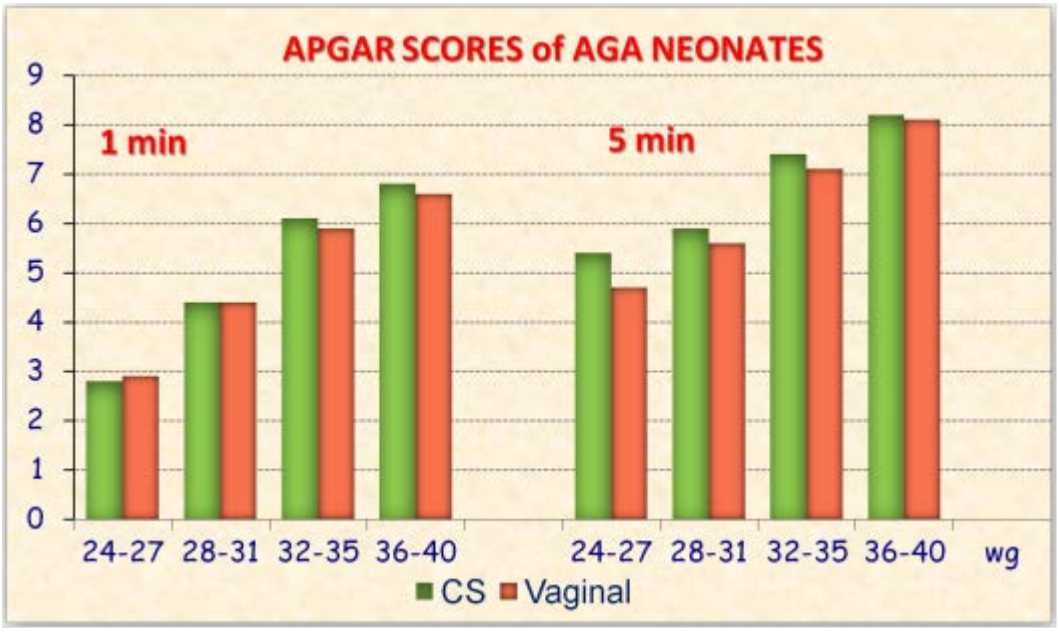
Първо сравнихме ефекта на начина на раждане върху плода при групата с еутрофични плодове (табл. 16 и 17, фиг. 11).

Таблица 16. Влияние на начина на раждане върху Apgar скора на 1-та минута след раждането на еутрофични плодове.

Седмица	**Вагинално раждане**		**Цезарово сечение**		**P**
	Брой	Apgar 1-та мин.	брой	Apgar 1-та мин.	
24-27	26	2.88 ± 1.75	12	2.85 ± 1.62	NS
28-31	42	4.38 ± 2.25	32	4.42 ± 2.18	NS
32-35	32	5.92 ± 1.55	54	6.07 ± 1.40	NS
36-40	36	6.62 ± 1.52	150	6.79 ± 1.22	NS

Таблица 17. Влияние на начина на раждане върху Apgar скора на 5-та минута след раждането на еутрофични плодове

Седмица	**Вагинално раждане**		**Цезарово сечение**		**P**
	брой	Apgar 5-та мин.	брой	Apgar 5-та мин.	
24-27	26	4.70 ± 2.20	12	5.40 ± 2.06	NS
28-31	42	5.63 ± 2.50	32	5.90 ± 2.19	NS
32-35	32	7.09 ± 1.60	54	7.43 ± 0.93	NS
36-40	36	8.08 ± 1.70	150	8.21 ± 1.18	NS



Фиг. 11. Състояние на еутрофичните плодове според Апгар скора при вагинално и абдоминално раждане.

Между първата и 5-та минута Апгар скорът се повишва средно с 2 пункта. Данните показват, че *при еутрофични недоносени и доносени плодове начина на родоразрешение не оказва влияние върху състоянието на плода, преценено по Apgar score на 1-та и 5-та минута след раждането*.

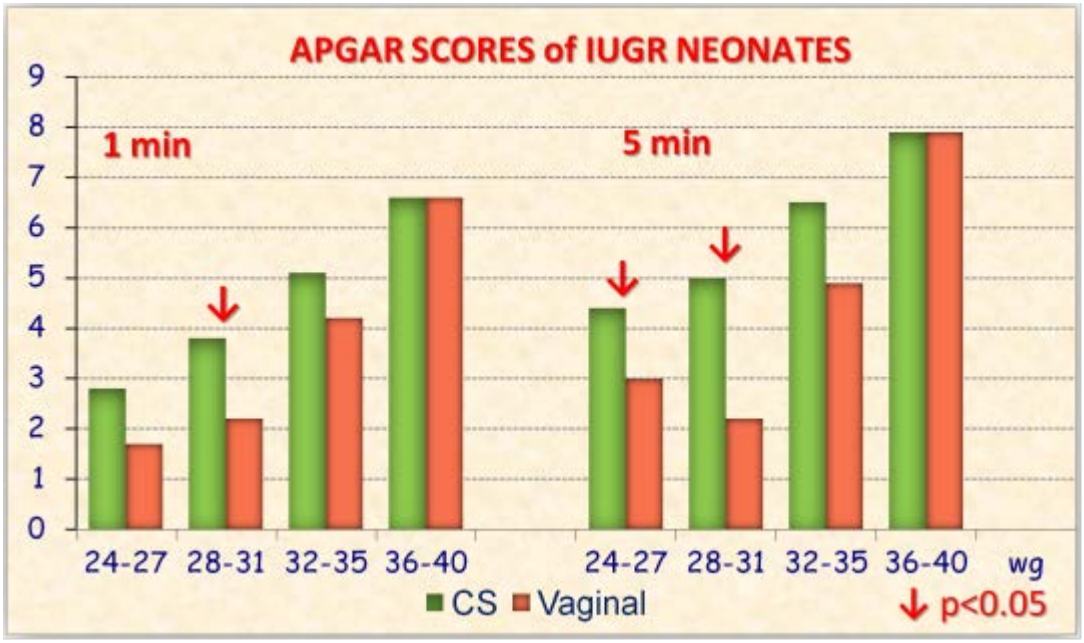
Същото сравнение направихме и за хипотрофичните плодове (табл. 18, 19 и фиг. 12).

Таблица 18. Влияние на начина на раждане върху Apgar скора на 1-та минута след раждането на хипотрофичните плодове

Седмица	**Вагинално раждане**		**Цезарово сечение**		**P**
	брой	Apgar	брой	Apgar	
24-27	26	1.70 ± 1.32	11	2.75 ± 1.42	0.05
28-31	10	2.18 ± 2.40	28	3.79 ± 1.80	0.05
32-35	18	4.21 ± 2.60	43	5.09 ± 2.18	NS
36-40	91	6.61 ± 1.36	99	6.58 ± 1.41	NS

Таблица 19. Влияние на начина на раждане върху Apgar скора на 5-та минута след раждането на хипотрофичните плодове

Седмица	**Вагинално раждане**		**Цезарово сечение**		**P**
	брой	Apgar	брой	Apgar	
24-27	26	3.00 ± 2.29	11	4.37 ± 1.84	0.02
28-31	10	2.25 ± 2.93	28	5.04 ± 1.68	0.01
32-35	18	4.94 ± 3.55	43	6.50 ± 2.11	NS
36-40	91	7.90 ± 1.62	99	7.91 ± 1.31	NS



Фиг. 12. Състояние на хипотрофичните плодове според Апгар скора при вагинално и абдоминално раждане

Данните показват, че при хипотрофичните плодове Апгар скорът от първата до 5-та мин се възстановява средно с 1 пункт, което е по-бавно отколкото при еутрофичните новородени. Това говори за известно увреждане на хипотрофичните плодове още преди раждането.

За разлика от еутрофичните плодове, състоянието на хипотрофичните новородени между 24 и 31 г.с. е по-добро при родоразрешение чрез ЦС. Тази разлика се заличава след 32 г.с.

В следващата таблица сравнихме двете групи по начин на раждане (табл. 20 и 21).

Таблица 20 . Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородените според Апгар скора на 1-та минута след вагинално раждане.

Седмица	Еутрофични		Хипотрофични		**P**
	брой	Apgar	брой	брой	
24-27	26	2.88 ± 1.75	26	1.70 ± 1.32	S
28-31	42	4.38 ± 2.25	10	2.18 ± 2.60	S
32-35	32	5.92 ± 1.55	18	4.21 ± 3.01	S
36-40	36	6.62 ± 1.52	91	6.61 ± 1.36	NS

Таблица 21 . Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородени според Апгар скора на 5-та минута след вагинално раждане.

Седмица	**Еутрофични**		**Хипотрофични**		**P**
	брой	Apgar	брой	брой	
24-27	26	4.70 ± 2.20	26	3.00 ± 2.29	S
28-31	42	5.63 ± 2.50	10	2.25 ± 2.93	S
32-35	32	7.09 ± 1.60	18	4.94 ± 3.55	S
36-40	36	8.08 ± 1.70	91	7.90 ± 1.62	NS

Резултатите от Апгар скора на 1/5 мин показват, че при вагинално раждане състоянието на хипотрофичните прематурни е по-лошо в сравнение с еутрофичните новородени. Липсата на разлика в групата след 35 г.с. (доносени) може да се отдаде, че в тази група превалират конституционално малките плодове, чието състояние е добро и затова са стигнали до термина на бременността.

Таблица 22 . Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородени според Апгар скора на 1-та мин. след Цезарово сечение.

Седмица	**Еутрофични**		**Хипотрофични**		**P**
	брой	Apgar	брой	брой	
24-27	12	2.85 ± 1.62	11	2.75 ± 1.42	NS
28-31	32	4.42 ± 2.18	28	3.79 ± 1.80	NS
32-35	54	6.07 ± 1.40	43	5.09 ± 2.18	S
36-40	150	6.79 ± 1.22	99	6.58 ± 1.41	NS

Таблица 23. Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородените според Апгар скора на 5-та мин. след Цезарово сечение.

Седмица	**Еутрофични**		**Хипотрофични**		**P**
	брой	Apgar	брой	брой	
24-27	12	5.40 ± 2.06	11	4.37 ± 1.84	NS
28-31	32	5.90 ± 2.19	28	5.04 ± 1.68	NS
32-35	54	7.43 ± 0.93	43	6.50 ± 2.11	S
36-40	150	8.21 ± 1.18	99	7.91 ± 1.31	NS

Докато при вагиналното раждане Апгар скорът на 1/5 мин е по-лош при хипотрофични в сравнение с еутрофичните новородени, то при раждане с Цезарово сечение разлика се наблюдава само в срока на бременността между 32 и 35 седмица. В този срок обикновено се прекъсва бременността при ранно започнала хипотрофия, когато състоянието на плода е вече твърде увредено и начина на раждане не оказва съществено влияние върху състоянието на новороденото.

Нашите резултати не оправдават раждане с ЦС за всички хипотрофични плодове, особено когато са със симетрична хипотрофия и на термин. Подобни са резултатите и на други автори (180).

Освен клиничната преценка на състоянието на новородените според начина на родоразрешение потърсихме и сравнихме състоянията им и според pH метрията от пъпна артерия веднага след раждането (тобл. 24).

Таблица 24. Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородени при вагинално раждане според pH от пъпна артерия при раждането.

Седмица	**Еутрофични**		**Хипотрофични**		**P**
	брой	pH	брой	pH	
24-27	26	7.28± 0.17	26	7.17 ± 0.22	S
28-31	42	7.32 ± 0.13	10	7.29 ± 0.09	NS
32-35	32	7.28 ± 0.09	18	7.26 ± 0.11	NS
36-40	36	7.26 ± 0.11	91	7.24 ± 0.23	NS

За разлика от Апгар скора, pH не показва увеличение с напредване на гестационната възраст на новородените, както при хипотрофичните, така и при еутрофичните плодове. Макар и с малко pH при хипотрофичните плодове е по-ацидотично в сравнение с еутрофичните, но няма ститистически достоверна разлика по срок на бременността с изключение в групата под 27 г.с. Явно раждането per vaginam при недоносени от IV степен е по-неблагоприятно в сравнение с еутрофичните плодове.

На следващата таблица е представено състоянието на новородените от двете групи след раждане с ЦС (табл.25).

Таблица 25. Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородени след ЦС според pH от пъпна артерия при раждането.

Седмица	**Еутрофични**		**Хипотрофични**		**P**
	брой	pH	брой	pH	
24-27	12	7.36± 0.06	10	7.28 ± 0.13	NS
28-31	32	7.27 ± 0.14	29	7.25 ± 0.11	NS
32-35	54	7.28 ± 0.10	43	7.25 ± 0.07	NS
36-40	150	7.27 ± 0.11	99	7.27 ± 0.07	NS

И при родоразрешение чрез ЦС, pH на новороденото не зависи от срока на бременността. Наблюдава се по-ниско pH при хипотрофичните плодове, но няма значима разлика между групите по срок на бременността. От двете таблици се установява, че състоянието на хипотрофичните новородени от IV степен недоносеност е по-добро при родоразрешение чрез ЦС, преценено по pH от пъпна артерия след раждането.

Нашите данни показват, че *Апгар скорът на новородените еутрофични и хипотрофични плодове се влияе съществено от срока на бременността, докато pH от пъпната артерия не показва такава зависимост*.

5.10. Смъртност при хипотрофични плодове.

Перинаталната смъртност е основен показател за качеството на поведението. Антенаталната смъртност е въпрос на диагноза и лечение в доболничната помощ, а постналталната смъртност показва качеството на болничната помощ.

Перинаталната смъртност се влияе на първо място от срока на бременността. Поради това наблюдаваната и контролната групи са подразделени по срок на бременността, отговарящ на четирите степени на недоносеност.

Мъртвораждаемост

На таблица 26 са представени резултатите за мъртвородените в болницата.

Таблица 26. Антенатална смъртност (foetus mortus) при хипотрофични и еутрофични плодове.

седмица	**Еутрофични**			**Хипотрофични**			**P**
	брой	foetus mortus	%	брой	foetus mortus	%	
24-27	38	1	2.6	36	3	8.3	NS
28-31	74	7	9.6	38	8	21.1	NS
32-35	86	2	2.3	61	8	13.1	S
36-40	186	4	2.1	194	3	1.5	NS

Данните показват, че мъртвораждаемостта е по-честа при хипотрофичните плодове, отколкото при еутрофичните. Подобни резултати получават и други автори (79, 102). Обаче, според нашите данни статистически достоверна разлика съществува само в срока на бременността между 32 и 35 седмица. В по-малките седмици причините за мъртвораждаемостта се дължат повече на недоносеността

и други заболявания, отколкото на хипотрофията. По-малката честотата на мъртвораждаемост при доносените бременностти може да се обясни, че в този срок са по-често конституционално по-малки плодове, които по същество на се увредени. Също така при установяване на хипотрофия в този срок лесно се прибягва към прекъсване на бременността, тъй като практиката показва, че хипотрофията се приема за индикация за ЦС.

Починали в Неонатологично интензивно отделение

Към мъртвородените прибавихме и починалите след раждането по време на престоя им в неонатологично интензивно отделение (ранна неонатална смъртност) (табл. 27).

Таблица 27. Починали в Детско интензивно отделение

Седмица	**Еутрофични**			**Хипотрофични**			**P**
	Общ брой	Починали брой	%	Общ брой	Починали брой	%	
24-27	38	25	65.8	36	26	72.2	NS
28-31	74	21	28.4	38	19	50.0	S
32-35	86	6	6.9	61	17	27.8	S
36-40	186	13	6.9	194	8	4.1	NS

При четвърта степен недоносените няма статистически достоверна разлика в перинаталната смъртност между еутрофични и хипотрофични плодове. Явно в тази възраст основна роля за преживяемостта играе срока на бременността. Между 28 и 35 г.с. хипотрофията има съществено значение за намаляване на преживяемостта на недоносените плодове. При доносените плодове хипотрофията няма значение за перинаталната смъртност. Този факт

прави трудно избора на поведение при ретардираните плодове на термин, за което споменават и други автори (102, 165). Само функционалния окситоцинов тест или индукцията на раждането могат да покажат степента на компенсаторните възможности на хипотрофичния плод и да решат поведението за избор на начин на родоразрешение.

Тази част от проучването показва, че:

Мъртвораждаемостта е по-честа при недоносени хипотрофични в сравнение с еутрофичните плодове, като разликата е най-добре изразена в диапазона на късната недоносеност

Смъртността при недоносени от IV степен се дължи повече на недоносеността, отколкото на хипотрофията.

Хипотрофията оказва неблагоприятно влияние върху ранната неонатална преживяемост.

6. Обобщение.

Литературният обзор показва липса на единно становище при хипотрофичните плодове относно: терминология, етиология, диагноза, лечение и избор на време и начин на родоразрешение. Авторите са проучвали редица рискови, етиологични и патогенетични фактори за поява на интраутеринната хипотрофия на плода, но в голяма част от тях резултатите им не достигат статистическа значимост. Явно хипотрофичните плодове представляват нееднородна група по етиология, клиника и перинатален изход, поради което изводите от различните проучвания са неоднозначни и неубедителни.

Настоящият дисертационен труд е изграден върху сравнение на хипотрофични и еутрофични плодове. По този начин проличават разликите им, от които могат да се вадят известни заключения за ролята на много фактори.

За да се постави диагноза хипотрофия на плода трябва да има стандарти за тегло, ръст и някои други биометрични показатели. В литературата съществуват много таблици за растежа на плода в матката и след това, но те не задоволяват изискванията на съвременната медицина, тъй като дават много фалшиво положителни и отрицателни резултати относно диагнозата на интраутеринната хипотрофия. Наличието или не на интраутеринна ретардация променя поведението съществено и от там перинаталните резултати. За подобряване на клиничното поведение авторите смятат за необходимо всяка страна и етническа група да имат свои номограми за растежа на плода. Други автори допълнително модифицират тези таблици съобразно ръста,

теглото на бременната, пола на плода и др. Така номограмите стават неудобни за практиката и трудни за сравнение, поради използван различен контингент и различни критерии за включване на случаите в тях.

При изграждането на нашата номограма за ръст и тегло на плодовете от 24-та до 40-та седмица на бременността ние използвахме два много важни за перинаталния изход параметъра – срок на бременността и морфологична зрялост на плода, които да не се различават повече от 1 седмица. Тъй като се търси номограма за растеж на плода in utero случаите се стремяхме да бъдат нормални. Така критерии за изключване станаха плодове с тегло над 90-ти персентил и под 10-ти персентил по общоприетата мадифицирана скалата на Fenton. В литературата не срешнахме използването на тези критерии за подбор на случаите, включени в проучването за определяне на номограмите за интраутеринен растеж на плода.

Според нашата таблица 50-ти персентил за теглата е с около 200 гр. по-ниско от тази на Babson. За 10-ти персентил теглата са също по-ниски с 50-100 гр. до 31 г.с., след което разликата става 150 гр. Тази разлика повлиява и отчитаната честота на хипотрофичните плодове. За 2011 г. честотата на ретардираните плодове в болница „Майчин дом" според таблицата на Fenton е 7.09%, а според нашите данни за 10-ти персентил е 5.1%.

Относно ръста на плодовете нашите данни са близки до тези на номограмата на Fenton, като след 35 г.с. те са дори еднакви.

В литературата обаче не съществуват достатъчно добре рандомизирани проучвания, които да доказват преимуществото на локално изработените спрямо общоприетите номограми с оглед

перинаталния изход (45). Поради тази причина и за по добро сравнение с литературните данни за хипотрофични приехме под 10-ти персентил по общоприетата и подобрена номограма на Fenton.

С оглед по-доброто доболнично наблюдение и навременно долавяне на интраутеринната ретардацията потърсихме някои рискови фактори за това нарушение в развитието на плода. Нашите данни не установяват разлика между групите с еутрофични и хипотрофични плодове по отношение възрастта на бременната (табл. 5), паритета (табл. 6), някои анамнестични данни от предхождащите бременности (табл. 7). Явно посочените в литературния обзор анамнестични рискови фактори имат малка предиктивна стойност за появата на това усложнение на бременността. За прогнозиране на интраутеринната ретардация е необходимо изследване на маточния, плацентарния и феталния кръвоток, което обаче изисква съответна апаратура и квалификация на акушера.

Освен рисковите фактори за развитието на интраутеринната ретардация са важни и придружаващите бременността заболявания (табл. 8). Честотата им обаче е еднаква при групата бременни с хипотрофични и еутрофични новородени. Статистически достоверна разлика в честотите на придружаващите бременността заболявания се установява само за хипертензивните състояния и тромбофилията. Този резултат е очакван, тъй като тези заболявания влошават утероплацентарния кръвоток и водят до интраутеринна хипотрофия. Наличието на тези заболявания и в групата с еутрофични плодове може да предположи,че те не са основен патогенетичен фактор за развитие на интраутеринна ретардация, или пък, че своевременното им лечение може да профилактира забавения растеж на плода.

Интересно е проучването на ролята на тромбофилията в развитието на интраутеринната ретардация. В литературата се съобщават редица изследвания на значението на тромбофилията за развитие на някои тежки усложнения на бременността, но резултатите не са категорични. Нашите резултати са също така не достатъчно убедителни за ролята на вродената тромбофилия за развитието на ИУРП, тъй като петте основни генетични маркери се установяват и при еутрофични плодове, честотата им е подобна на общата популация и няма разлика в честотите между лека и тежка степен на хипотрофия. Може да се предположи, че в голямата си част тромбофилията по време на бременността се дължи главно на имунологични фактори във връзка със самата бременност.

За да има правилно поведение е необходимо навременно поставяне на диагнозата ИУРП. Късно поставената диагноза ограничава терапевтичното повлияване и често има неблагоприятен перинатален изход. Според нашето наблюдение диагнозата се поставя чак след раждането в 80% от случаите. При хоспитализация само в 17% от случаите с хипотрофични плодове се поставя диагнозата. Същевременно няма единна терминология, защото се използват четири термина за това състояние: ИУРП, IUGR, Retardatio foetus и Hypothrophia foetus. Болничното наблюдение също не допринася съществено за подобряване на диагнозата фетална хипотрофия. Явно поставянето на диагнозата хипотрофия е трудна задача за ежедневната практика, което се споделя и от други автори (71). Затрудненията и грешките при поставяне на диагнозата се дължат както на обективни, така и на субективни фактори. Не винаги се знае точно датата на ПРМ,

липсват данни за феталната биометрия в първото тримесечие, не се съхраняват данните от предхождащите ултразвукови биометрии или биометрията се прави набързо и неточно. Известно е, че биометрията в ежедневната практиката, за разлика от тази при планирани наблюдения, понякога не отразява правилно срока на бременността и очакваното тегло.

Особено затруднения се наблюдават след 36-та седмица на бременността, когато според номограмата има по-голяма вариация в теглата на плодовете. Дадено тегло може да е нормално за период от 6 последователни гестационни седмици и точността на ПРМ се явява от съществено значение за класифицирането на плода като еутрофичен или хипотрофичен. В нашето проучване групата плодове между 35 и 40-та седмица на бременността е твърде разнородна както при еутрофичните, така и при хипотрофичните плодове, в резултат на което не съществуват съществени разлики в лечението, начина на родоразрешение и перинаталния изход.

Формулите, по които се изчислява очакваното тегло на плода, са за еутрофични плодове, поради което при хипотрофичните дават сериозни отклонения в изчисленото очакваното тегло. Дългата употреба на поливитаминни и полиминерални хранителни добавки влияят на костния растеж на плода и допълнително затрудняват оценката на очакваното тегло, въз основа на ултразвуковата биометрия.

В литературата и в перинатологията се държи хипотрофията да бъде определена по вид – симетрична, асиметрична, по тежест – лека под 10-ти персентил и тежка под 3-ти персентил, а също така и по време на поява – ранна до 31 г.с. и късна – след 32 г.с.

Симетричната хипотрофия се приема, че е конституционално обоснована и при нея няма проблеми с новороденото, когато е родено на термин. Асиметричната хипотрофия се приема за израз на фетално страдание и плодът трябва да бъде наблюдаван в детско интензивно отделение и при нужда да се приложат съответните реанимационни мероприятия. Нашите данни показват честота на симетричната хипотрофия 62.3 %, която е по-ниска в сравнение с литературните данни (70-80%). Това може би се дължи на затрудненото определяне на вида на хипотрофията при случаи когато теглата са близки до 10-ти персентил по скалата на Fenton и роля играят дните на гестационната седмица. Тази разлика може да се обясни с известен субективизъм при категоризация на плодовете, когато ръста на плода попада пак в гранични стойности, а също така и на вида на номограмата, използвана за категоризация на новородените на хипотрофични и еутрофични.

Тежката степен на ретардация се среща при двата вида хипотрофия – симетрична и асиметрична. При симетричната хипотрофия достоверно повече са случаите с лека степен. В тази група най-вероятно попадат конституционално малките плодове. Ако беше използвана нашата номограма за теглата на новородените голяма част от леката степен на симетрична хипотрофия щяха да са в групата на еутрофичните плодове. Тежката степен на хипотрофия е достоверно по-честа при асиметричната хипотрофия. Използването на теглото за определяне тежестта на хипотрофията не е достатъчно надеждно за определяне на акушерското поведение. Необходимо е съчетаването на теглото с данните от доплеровата велосиметрия и кардиотокографския запис за определяне на поведението – продължителност на лечението и определяне времето и начина на родоразрешение.

Според авторите времето на поява на хипотрофията е от важно значение. Обикновено ранно появилата се хипотрофия (преди 31 г.с.) протича тежко, лечението е неефективно и се налага родоразрешение на недоносен плод, застрашен както от недоносеността, така и от интраутеринната хипотрофия. Нашето проучване показва, че ранно появилата се хипотрофия е 21.1% от всички хипотрофични плодове. Честотата на ранно появилата се хипотрофия не зависи от срока на бременността, докато при късно появилата се хипотрофия честотата се увеличава с напредване на бременността. Може да се предположи, че късната ретардация се дължи главно на остаряване на плацентата и влошаване на нейната функция с напредване на бременността. При ранната хипотрофия честотата не зависи от срока на бременността. Нашите данни сочат различни причини за ранната и късната хипотрофии. Налага се при ранната хипотрофия да се търсят задълбочено причините за изоставането на плода, докато при късно появилата се хипотрофия да се следи непрекъснато за поява на признаци на фетално страдание.

Тъй като диагнозата често се пропуска в доболничната помощ е очаквано причините за хоспитализация на интраутеринно ретардираните плодове да не се различават от тези на еутрофичните. Изключение правят хипертензивните състояния през бременността, които са по-често повод за хоспитализация на ИУРП в сравнение с еутрофичните. Този факт още един път говори за съществото значение на артериалната хипертония за изоставане в развитието на плода. Еднаквата честота на антенатално загиналите плодове в двете групи показва, че хипотрофията не е основна причина за лошия перинатален изход.

В настоящето наблюдение прави впечатление краткия болничен престой (средно 3.9 дни; median 2 дни) на хипотрофичните плодове преди родоразрешението. Липсата на разлика във времето на хоспитализация между групите с еутрофични и хипотрофични плодове може да се обясни с факта, че в болшинството от случаите хипотрофията не е била диагностицирана при постъпването или през болничния престой. Краткият болничен престой, използван главно за подготовка на родоразрешението, отразява възприетото становеще в болницата за липса на ефект от консервативното лечение на хипотрофията на плода и навременното родоразрешение се явява предпочитаната алтернатива. На това мнение са и други автори (виж. литературен обзор), които смятат, че при увреденото утероплацентарно кръвообръщение са неефикасни всякъкви средства за повлияване на феталния растеж. Поведението в болницата е при доносена бременност да се преминава веднага към родоразрешение при хипотрофичните плодове, а когато се недоносени да се изчака времето за кортикостероидна профилактика на респираторния дистрес синдром на новороденото.

Като потвърждение на това схващане е липсата на всякакво лечение при почти половината от хипотрофичните плодове. Средства повлияващи хипотрофията са приложени само в 4.6% от случаите с ИУРП и в нито един случай от групата с еутрофични плодове. Използваните средства са: инфузия на глюкозни и плазмени разтвори, добавка на протеини, биологично активни вещества, подобряващи енергийната обмяна в клетката (Dusodril). Може да се каже, че ние

употребяваме ограничен брой от посочените в литературата средства за повлияване на интраутеринния растеж.

Анализът на терапевтичните схеми (табл. 14) показва, че основното лечение при хипотрофията на плода е комбинация от:

- Магнезиевия сулфат, който релаксира матката и профилактира усложненията на хипертензивните състояния на бременността. Правилността на това лечение се подтвърждава от опити на животински модели, където добавката на магнезиев сулфат намалява честотата и тежестта на хипотрофията и намалява нивото на цитокините/хемокините в амниотичната течност (53, 147).

- Бетамиметиците, които релаксират маточната мускулатура и разширяват артериите, с което повишават утероплацентарния кръвен ток

- Антихипертензивни медикаменти, лекуващи етиологично част от причините за ретардацията на плода.

Начинът на родоразрешение е основен проблем при определяне акушерското поведение при хипотрофични плодаве. За сега в литературата няма консенсус относно времето и начина на родоразрешение. Липсата на общоприет алгоритъм за време и начин на родоразрешение най-вероятно се дължи на факта, че групата хипотрофични е твърде разнородна по етиология и срок на бременността. За да отстраним фактора „срок на бременността”, който е от съществено значение за изхода на бременността, подразделихме групата хипотрофични и еутрофични плодове на подгрупи от 4 гестационни седмици.

Състоянието на еутрофичните плодове, преценено по Апгар скора на 1/5 мин. не се влияе от начина на родоразрешение, когато сравнението се направи по групи на недоносеност (табл. 16 и 17). Резултатите също показват, че състоянието при раждането се влияе от срока на бременността, тъй като Апгар скорът се увеличава с напредване срока на бременността.

При хипотрофичните плодове от 24-та до 31 г.с.(табл. 18 и 19), за разлика от еутрофичните, са установява по-лош Апгар скор на 1/5 мин. при вагинално раждане в сравнение с раждане чрез ЦС. Тези данни показват, че при ранно появилата се хипотрофия е желателно родоразрешението да става чрез ЦС.

Сравнението на състоянието на новородените по групите еутрофични и хипотрофични плодове установява още един път по-добрия шанс за хипотрофичните плодове при ЦС в сравнение с вагиналното раждане. При доносените новородени, еутрофични или хипотрофични, начина на раждане не оказва вляние върху състоянието на новороденото.

Хипотрофичните плодове се възстановяват по-трудно след раждане в сравнение с еутрофичните плодове, преценено по разликата в Апгар скора между 1-та и 5-та минути. Докато при еутрофичните разликата между 1-та и 5-та минути е 2 пункта, то при хипотрофичните тя е 1 пункт. Явно хипотрофията оказва влияние и върху възстановяването на плода в ранния пуерпериум.

Другият показател за състоянието на новороденото е pH от пъпна артерия на плода. Макар и с малко pH при хипотрофичните плодове е по-ацидотично в сравнение с еутрофичните, но няма ститистически достоверна разлика по срок на бременността с изключение в групата

под 27 г.с. Явно раждането per vaginam при недоносени от IV степен е по-неблагоприятно в сравнение с еутрофичните плодове.

Перинаталната смъртност е също добър показател за акушерските грижи по време на бременността, раждането и ранния неонатален период. При сравнение на антенаталната смъртност при хипотрофични и еутрофични плодове се наблюдава по-голяма смъртност при хипотрофичните, но статистическа значимост има само за срока между 32 и 34 г.с. Липсата на значима разлика в антенаталната смъртност при еутрофични и хипотрофични недоносени плодове най-вероятно се дължи на липса на добра преценка на развитието на плода и неговото състояние, както при еутрофичните, така и при хипотрофичните фетуси. При доносените плодове тенденцията е обратна, което може да се обясни, че в този срок са по-често конституционално по-малки плодове, които по същество не са увредени. Поведението при доносените хипотрофични плодове е значително улеснено, тъй като при установяване отклонение в състоянието на плода лесно се преминава към планирано раждане или ЦС, тъй като наличната хипотрофия се възприема като индикация за ЦС.

Сравнението на смъртността при еутрофични и хипотрофични плодове показва, че тя е еднаква при групата недоносени от четвърта степен. Явно в този срок недоносеността е основна причина за перинаталната смъртност. Липсва разлика и при доносените плодове, най-вероятно по причини споменати по-горе. Между 28 и 35 г.с. хипотрофията има съществено значение за намаляване на преживяемостта на недоносените плодове. Именно в този срок хипотрофичните фетуси се нуждаят от активно наблюдение чрез

съвременните техники за установяване състоянието им in utro. При неубедителни данни за състоянието им само функционалния окситоцинов тест или индукцията на раждането могат да покажат степента на компенсаторните възможности на плода и да решат поведението за избор на начин на родоразрешение.

7. Изводи.

1. Нашата номограма за теглата на плода показва по-ниски стойности за 50-ти и 10-ти персентил в сравнение с най-широко използваната в Европа. Използването на нашата номограма би намалила честотата на хипотрофичните плодове.

2. От придружаващите бременността заболявания само тромбофилията и сърдечно-съдовите, особено хипертонията, имат отношение към развитието на интраутеринната хипотрофия.

3. Хипотрофията на плода се пропуска както в доболничната, така и в болничната помощ. Диагнозата се поставя в болшинството от случаите едва след раждането. Грешна антенатална диагноза на хипотрофията се дължи на неточна ПРМ и неправилна биометрия.

4. Нашите данни установяват по-голяма честота на симетричната хипотрофия в сравнение с асиметричната. При симетричната хипотрофия преобладава лека форма по тежест. Ранно появилата се хипотрофия не зависи съществено от срока на бременността. Късно появилата се хипотрофия, обаче, се увеличава значимо и достоверно с напредване на бременността.

5. Краткият болничен престой преди раждането на бременни с хипотрофични плодове показва, че в болницата сме привърженици на разбирането за липса на ефект от консервативното лечение на хипотрофията на плода и навременното родоразрешение се явява предпочитаната алтернатива.

6. Основното лечебно средство е магнезиевия сулфат под формата на венозна инфузия, а при нужда се комбинира с хипотензивни средства. Незадоволителното специфично лечение на хипотрофичния плод се дължи на неразпознаване състоянието в доболничното наблюдение и своевременната хоспитализация.

7. Нашите данни показват незначима тенденция за по-висока честота на раждания с ЦС при бременни с интраутеринно ретардирани плодове. Анализът показва, че феталната хипотрофия се възприема като самостоятелна индикация за ЦС.

8. Състоянието на хипотрофичните новородени между 24 и 31 г.с. е по-добро при родоразрешение чрез ЦС. Нашите резултати не оправдават раждане с ЦС за всички хипотрофични плодове, особено когато са със симетрична хипотрофия и на термин.

9. Смъртността при недоносени от IV степен се дължи повече на недоносеността, отколкото на хипотрофията. Хипотрофията оказва неблагоприятно влияние върху ранната неонатална преживяемост.

8. Приноси.

1. Изградена е номограма за теглото и ръста на плодовете в различни срокове на бременността, базирана на ПРМ, УЗ данни и зрелостта на плода.

2. Направено е сравнение по срок на бременността между хипотрофични и еутрофични новородени и са изтъкнати съществените разлики между тях.

3. Установени са основните рискови фактори за интраутеринна хипотрофия на плода и тяхното значение по срок на бременността.

4. Направени са препоръки за начина на родоразрешение при хипотрофични плодове според срока на бременността въз основа състоянието им след раждането.

5. Установена е ролята на хипотрофията върху перинаталната смъртност.

9. Публикации във връзка с дисертационния труд.

1. **Фрындева Б**. Акушерско поведение при интраутеринна ретардация на плода. Акуш. и гинекол. 2009;48(1):34

2. **Фрындева Б.**, А. Мъсева, Т. Гарнизов, Л. Вакрилова, А. Димитров. Крива на феталния растеж според срока на бременността и зрелостта на плода. Акуш. и гинекол., Volume 52, брой 3, 2013 г., стр. 3-6.

3. **Фрындева Б.**, Г. Димитров, Т. Гарнизов, А. Димитров. Перинатална смъртност при хипотрофични плодове. Акуш. и гинекол., Volume 53, Supplement 1, 2014 г., стр. 13-15.

4. **Фрындева Б**. Изоставане в развитието на плода (ИУРП), Акушерство, ред. А. Димитров, 2014, стр 213-219.

5. **Фрындева Б.**, В. Димитрова, А. Мъсева, А. Димитров, В. Златков. Случай на ретардация и смърт на плода по време на раждането, Акуш. и гинекол., Volume 53, 2014, под печат.

6. Димитров Г., **Б. Фрындева**, Т. Гарнизов, В. Златков, А. Димитров. Причини за мъртвораждания според срока на бременността. Акуш. и гинекол. Volume 53, брой 3, 2014 г., стр. 3-7.

7. Димитров Г., А. Мъсева, **Б. Фрындева**, В. Златков, А. Димитров. Мъртвораждanията в болница „Майчин дом”-София през 2012 г. Акуш. и гинекол. Volume 52, Supplement 2, 2013 г., стр. 27-32.

8. Вакрилова Л., А. Николов, Я. Янкова, Б. Слънчева, А. Попиванова, **Б. Фрындева**, А. Димитров. Влияние на акушерското поведение върху изхода при новородени с много ниско тегло. Акуш. и гинекол., Volume 50, брой 5, 2011 г. стр. 13-20.

Участие в конгреси и конференции с резюмета.

1. **Фръндева Б.**, Г. Димитров, Т. Гарнизов, А. Димитров. Перинатална смъртност при хипотрофични плодове. XIII-ти национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, 13-16.03.2014 г.

2. Димитров Г., **Б. Фръндева**, Т. Гарнизов, А. Димитров. Анализ на зависимостта между телесната маса и гестационната възраст при мъртвораждания. XIII-ти национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, 13-16.03.2014 г

3. **Frundeva B.**, L. Vakrilova, V. Zlatkov, A. Dimitrov. Apgar score of intrauterine growth retarded neonates according mode of delivery. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italiq Juneq 2014; The Journal of Maternal-Fetal and neonatal Medicine, vol.27, suppl. 1, joune 2014, P 129.

4. Vakrilova L., V. Dimitrova, St. Hitrova, B. Slancheva, A. Popivanova, P. Radulova, **B. Frandeva**, A. Dimitrov. Perinatal outcome of smoll for gestational age infants born at a tertiary level obstetrics and gynecologw hospital. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italiq Juneq 2014; The Journal of Maternal-Fetal and neonatal Medicine, vol.27, suppl. 1, joune 2014, P 383.

10. Книгопис.

1. Димитров А., А. Мъсева, Е. Шопова, В. Стойкова, Р. Русева, А. Николов. Инфекция с Listeria monocytogenes по време на бременност – съвременни аспекти. Акуш и генекол, 46,2007,8,22-25

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

3. Иванов Б., Доплерова велосиметрия за определяне времето за родоразрешение при вътрематочно изоставане на плода, Дисертация дм, Пловдив,2011г

4. Иванов Б. М. Малинова. Сравнително проучване на патологичния Доплер и нон стрес тест при ИУРП. Акуш и гинекол, 50,2011,7,12-16.

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

6. Mumdzhiev H, Slancheva B. Intrauterine hypotrophy and programming the health status. Late problems in newborns with intrauterine hypotrophy. Akush Ginekool (Sfiia). 2013;52(2):40-7

7. Slancheva B, Mumdzhiev H. Small for gestational age newborns--definition, etiology and neonatal treatment. Akush Ginekol (Sofiia). 2013;52(2):25-32

8. Стойков Св, Й. Попов. Вътрематочният пондерален индекс като прогностичен фактор за фетален растеж, Акуш и гинекол, XXXIII,1994,2,3-5.

9. Aamer Imdad, Mohammad Yawar Yakoob, Saad Siddiqui, and Zulfiqar Ahmed Bhutta. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. BMC Public Health. 2011; 11(Suppl 3): S1

10. ACOG practice bulletin ‘Intrauterine growth restriction’. No. 12, January 2000. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynecol Obstet 2001;72:85–96.

11. Alfirevic Z1, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Feb 10;101(1):6-12

12.American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013 May;121(5):1122-33

13. 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 96,2000,559–564

14. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee V. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro and anti-angiogenic profiles. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jan 8.

15. Alers NO, Jenkin G, Miller SL, Wallace EM. Antenatal melatonin as an antioxidant in human pregnancies complicated by fetal growth

restriction--a phase I pilot clinical trial: study protocol. BMJ Open. 2013 Dec 23;3(12):

16. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national feference for fetal growth. Obstet Gynecol. 87,1996, 163-168

17. Alberry M., P Soothill. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 January; 92(1): F62–F67

18. Anceschi M M, Ruozi-Berretta A, Piazze J J. et al Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. Int J Gynecol Obstet 86,2004,365–370

19. Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, McCowan LM. Maternal and pathological pregnancy characteristics in customised birthweight centiles and identification of at-risk small-for-gestational-age infants: a retrospective cohort study. BJOG. 2012 Jun;119(7):848-56.

20. Anthony RV, Scheaffer AN, Wright CD, Regnault TR. Ruminant models of prenatal growth restriction. Reprod Suppl. 2003;61:183-94

21. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman JG. Birth weidht percentiles by gestational age in Canada. Obstet Gynecol. 81,1993,39-48

22. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. J Perinatol. 2004 Jul;24(7):435-40

23. Audiberta F, Benchimola Y, Benattarb C. et al Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine doppler velocimetry. Fetal Diagn Ther 20,2005,48–53

24. Babson SG, Benda GL. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. J Pediatr, 89,1976,814-820

25. Bamfo JE, Kametsa ND, Chambers JB, Nicolaidis KH, Maternal cardiac function in normotensive and pre-eclamptic intrauterine growth restriction, Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Aug 13

26. Barker DJP. The long term outcome of retarded fetal growth. Clin Obst Gynecol 1997;40:853–63.

27. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013 Aug;122(2 Pt 1):248-54.

28. Barker DJ. Human growth and cardiovascular disease. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2008;61:21-38

29. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. Pediatrics. 1997 Aug;100(2):E4

30. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. J Perinat Med. 38,2010,3,239-246.

31. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound Obstet Gynecol. 37,2011,5,501-514

32. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, de Vicuna LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple method: measurement of uterine height. Am J Obstet Gynecol 1978;131:643-646.

33. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, Hernandez-Andrade E. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different

stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. Gynecol Obstet Invest. 2011;71(4):274-80.

34. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Feb;23(2):119-25

35. Bobrow C S, Holmes R P, Muttukrishna S. et al Maternal serum activin A, inhibin A, and follistatin in pregnancies with appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses classified by umbilical artery Doppler ultrasound. Am J Obstet Gynecol 186,2002,283–287

36. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? Obstet Gynecol Clin North Am. 39,2012,1,47-63.

37. Bonellie S, Chalmers J, Gray R, Greer I, Jarvis S, Williams C. Centile charts for birthweight for gestational age for Scottish singleton births. BMC Pregnancy Childbirth. 2008 Feb 25;8:5.

38. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Oct;12(5):383-97

39. Brown LD, Green AS, Limesand SW, Rozance PJ. Maternal amino acid supplementation for intrauterine growth restriction. Front Biosci (Schol Ed). 2011 Jan 1;3:428-44

40. Bujold E, Tapp S, Audibert F, Ferreira E, Forest JC, Rey E, Fraser WD, Chaillet N, Giguère Y. Prevention of adverse pregnancy outcomes with low-dose ASA in early pregnancy: new perspectives for future randomized trials. J Obstet Gynaecol Can. 33,2011, 5,480-483.

41. Bujold E, Roberge S, Tapp S, Giguère Y. Opinion & hypothesis could early aspirin prophylaxis prevent against preterm birth? J Matern Fetal Neonatal Med. 24, 2011, 7,966-967.

42. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 116,2010,(2 Pt 1):402-14.

43. Bukowski R. Stillbirth and fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 53,2010,3, 673-80.

44. Cali U, Cavkaytar S, Sirvan L, Danisman N. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(1):45-8

45. Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD008549

46. Cetin I, Mandò C, Calabrese S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Feb 3.

47. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. Placenta. 2009 Mar;30 Suppl A:S77-82.

48. Cetin I, Antonazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). Z Geburtshilfe Neonatol. 2009 Jun;213(3):84-8.

49. Chen CY, Wang KG, Wang SM, Chen CP. Two-year neurological outcome of very-low-birth-weight children with prenatal absent or reversed

end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 Sep;52(3):323-8.

50. Chen YH, Xu DX, Zhao L, Wang H, Wang JP, Wei W. Ascorbic acid protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and intra-uterine growth retardation in mice. Toxicology. 2006 Jan 5;217(1):39-45.

51. Conserva V1, Muggiasca M, Arrigoni L, Mantegazza V, Rossi E, Ferrazzi E. Recurrence and severity of abnormal pregnancy outcome in patients treated by low-molecular-weight heparin: a prospective pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Aug;25(8):1467-73

52. Damodaram M, Story L, Eixarch E, Patel A, McGuinness A, Allsop J, Wyatt-Ashmead J, Kumar S, Rutherford M. Placental MRI in intrauterine fetal growth restriction. Placenta. 2010 Jun;31(6):491-8

53. Das UN. Magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and inflammation: how and why? Am J Obstet Gynecol. 2013 Nov;209(5):497-8.

54. DeCherney Alan H, Lauren Nathan, T. Murphy Goodwin, Neri Laufer, *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology*. 10 ed, ihapter 16)

55. de Jong CLD. Optimal antenatal care by the application of individualised standards. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2000;92:185–7

56. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Jan;15(1):36-40

57. Dekan S, Linduska N, Kasprian G, Prayer D. MRI of the placenta - a short review. Wien Med Wochenschr. 2012 May;162(9-10):225-8

58. Delisle H. Foetal programming of nutrition-related chronic diseases. Sante. 2002 Jan-Mar;12(1):56-63

59. De Reu PA, Smits LJ, Oosterbaan HP, Nijhuis JG. Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population. J Perinat Med. 2008;36(4):324-9

60. Díez JJ. Intrauterine treatment of growth retardation. Med Clin (Barc). 1999 May 8;112(16):616-8

61. Divon MY, Ferber A. Fetal growth restriction: etiology. UpToDate, 2005.

62. Ego A, Blondel B, Zeitlin J. Birthweight curves: a review of the literature. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006 Dec;35(8 Pt 1):749-61

63. Ego A. Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):872-94.

64. Fardiazar Z, Abad NM, Abassalizade F, Torab R, Goldust M. Study of foetal heart rate patterns in pregnancy with intra-uterine growth restriction during antepartum period. J Pak Med Assoc. 2013 Jul;63(7):865-8.

65. Faraci M, Renda E, Monte S, Di Prima FA, Valenti O, De Domenico R, Giorgio E, Hyseni E. Fetal growth restriction: current perspectives. J Prenat Med. 5,2011,2,31-33.

66. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL. 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. 32,2011, 7,487-492

67. Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Burguet A, Sagot P, Gouyon JB. Comparison of the ability of alternative birthweight and fetal

weight standards to identify preterm newborns at increased risk of perinatal death. BJOG. 2013 Nov;120(12):1456-64

68. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S. et al Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol . 19,2002,140–146

69. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol. 2011 Apr;204(4):288-300.

70. Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. Pediatrics 1972;50:(1).

71. Fratelli N, Valcamonico A, Prefumo F, Pagani G, Guarneri T, Frusca T. Effects of antenatal recognition and follow-up on perinatal outcomes in small-for-gestational age infants delivered after 36 weeks. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Feb;92(2):223-9.

72. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. Clin Sci (Lond). 113,2007, 1,1-13.

73. Jansson T, Myatt L, Powell TL. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. Curr Vasc Pharmacol. 7,2009, 4,521-533.

74. Javor D, Nasel C, Schweim T, Dekan S, Chalubinski K, Prayer D. In vivo assessment of putative functional placental tissue volume in placental intrauterine growth restriction (IUGR) in human fetuses using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Placenta. 2013 Aug;34(8):676-80

75. Hamta A, Khalilian AR, Farhadi R, Ranjbaran H. Path analysis of the risk of low birth weight for multipara. Iran Red Crescent Med J. 2013 Jun;15(6):462-6.

76. Haram K, Søfteland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction: effects of physiological fetal growth determinants on diagnosis. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:708126

77. Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. Clin Perinatol. 2004 Dec;31(4):743-64

78. Hedriana HL, Moore TR. A comparison of single versus multiple growth ultrasonographic examinations in predicting birth weight. Am J Obstet Gynecol. 1994 Jun;170(6):1600-4

79. Hemming K, Hutton JL, Bonellie S. A comparison of customized and population-based birth-weight standards: the influence of gestational age. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Sep;146(1):41-5.

80. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Apr;25(2):138-44.

81. Hoepffner W, Rautenbach M. Value of morphological and neurological findings in the maturity diagnosis of newborn infants with low birth weight. Kinderarztl Prax. 1972 Aug;40(8):350-7

82. Hoffmann E1, Hedlund E, Perin T, Lyndrup J. Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications?. Arch Gynecol Obstet. 2012 Sep;286(3):585-9

83. Houfflin-Debarge V, Azria E. Termination of pregnancy and palliative care in case of vascular intra-uterine growth retardation. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):966-74.

84. Holmes R P, Holly J M, Soothill P W. A prospective study of maternal serum insulin like growth factor -I in pregna appropriately grown or growth restricted fetuses. BJOG 105,1998,1273–1278

85. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. Paediatr Perinat Epidemiol. 1997 Apr;11(2):140-51

86. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Oct;164(2):127-32.

87. Hui L, Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Feb;22(1):139-58

88. Gadó K, Domján G. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. Orv Hetil. 2012 Aug 5;153(31):1207-18

89. Gat I, Dulitzki M, Schiff E, Sivan E, Simchen MJ. Peripartum thromboprophylaxis for homozygous and heterozygous FVL mutation carriers yields similar pregnancy outcome. Isr Med Assoc J. 2014 Feb;16(2):96-100

90. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):481-7

91. Gardosi J. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. Clin Perinatol. 2011 Mar;38(1):21-31

92. Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. Horm Res. 2006;65 Suppl 3:15-8

93. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jul;201(1):25

94. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. Early Hum Dev. 2005 Jan;81(1):43-9

95. Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):895-910

96. Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Apr 4. [Epub ahead of print

97. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. Public Health Nutr. 2001 Apr;4(2B):611-24

98. Grangé G. Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):921-8.

99. Grant A, Glazener C M A. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby [Cochrane methodology review]. In: Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software, 2003

100. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD007113.

101. Grobman WA, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Varner MW, Mercer BM, Leveno KJ, Iams JD et al. The association of cerebral palsy and death with small-for-gestational-age birthweight in preterm neonates by individualized and population-based percentiles. Am J Obstet Gynecol. 2013 Oct;209(4):340.

102. Groom KM, Poppe KK, North RA, McCowan LM. Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3):239

103. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2004 Oct;9(5):395-401

104. Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. BMC Public Health. 2011 Apr 13;11 Suppl 3:S1

105. Infante-Rivard C1, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. N Engl J Med. 2002 Jul 4;347(1):19-25

106. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H. et al Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia of intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 186,2002,158–166

107. Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, Goldenberg RL, Eisele TP, Bhutta ZA. Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. BMC Public Health. 2011 Apr 13;11 Suppl 3:S3

108. Kingdom J C, Burrell S J, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 9,1997,271–286

109. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B. D new and improved population-based

Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics 108,2001,e35

110. Kuperman A1, Sarig G, Brenner B. New scoring system for estimating the risk for pregnancy complications and venous thromboembolism in women with thrombophilia. Harefuah. 2011 Apr;150(4):363-8

111. Larciprete G1, Rossi F, Deaibess T, Brienza L, Barbati G, Romanini E, Gioia S, Cirese E. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? J Obstet Gynaecol Res. 2010 Oct;36(5):996-1002

112. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol Can. 34,2012,1,17-28.

113. Lausman A, Kingdom J; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, Davies G, Delisle MF, Hudon L, Menticoglou S, Mundle W, Ouellet A, Pressey T, Pylypjuk C, Roggensack A, Sanderson F. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Aug;35(8):741-57

114. Laura D Brown,[1] Alice S Green,[2] Sean W Limesand,[2] and Paul J Rozance. Maternal amino acid supplementation for intrauterine growth restriction. Front Biosci (Schol Ed). 2011 January 1; 3: 428–444.

115. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment. BJOG 1997;104:648–51.

116. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T 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 Oct;42(4):400-8

117. Lepercq J, Mahieu-Caputo D. Diagnosis and management of intrauterine growth retardation. Horm Res. 1998;49 Suppl 2:14-9

118. Lithell Hans, Does intrauterine life determine your future health?, European J Obstet Gynecol and Reproductive biology 86(suppl.),1999,s1

119. Lubchenco LO, Hanseman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks, Pediarics, 37,1996,403-408

120. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M; WAPM. Intrauterine restriction (IUGR). J Perinat Med. 2008;36(4):277-81.

121. March MI, Warsof SL, Chauhan SP. Fetal biometry: relevance in obstetrical practice. Clin Obstet Gynecol. 55,2012,1,281-7.

122. McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 23,2009, 6, 779-793.

123. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. BJOG. 2005 Aug;112(8):1026-33

124. Manning F A, Harman C R, Morisson I. et al Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. Am J Obstet Gynecol 162,1990,703–709

125. Mari G, Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. Clin Obstet Gynecol. 2007 Jun;50(2):497-509

126. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. Semin Perinatol. 32,2008,4,274-280

127. Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, Vanzyl N, Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. J Pineal Res. 2014 Jan 23.

128. Mirzaei F1, Farzad-Mahajeri Z2. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. Iran J Reprod Med. 2013 Apr;11(4):275-8

129. Mongelli M, Gardosi J. Symphysis-fundus height and pregnancy characteristics in ultrasound dated pregnancies. Obstet Gynaecol 1999;9:591–4.

130. Mongelli M, Figueras F, Francis A, Gardosi J. A customized birthweight centile calculator developed for an Australian population. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007 Apr;47(2):128-31

131. Morris RK, Oliver EA, Malin G, Khan KS, Meads C. Effectiveness of interventions for the prevention of small-for-gestational age fetuses and perinatal mortality: a review of systematic reviews. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Feb;92(2):143-51

132. Mullins E, Prior T, Roberts I, Kumar S. Changes in the maternal cytokine profile in pregnancies complicated by fetal growth restriction. Am J Reprod Immunol. 2012 Jul;68(1):1-7.

133. Nanal R, Kyle P, Soothill P W. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. Prenat Diagn 23,200,. 488–492

134. Nicole O Alers, Graham Jenkin, Suzanne L Miller and Euan M Wallace. Antenatal melatonin as an antioxidant in human pregnancies

complicated by fetal growth restriction—a phase I pilot clinical trial: study protocol. BMJ Open. 2013; 3(12)

135. Niklasson A, Ericson A,Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gastationa, age (1977-1981). Acta Pediatr Scand 80,1991, 756-762

136. Nizard J. Prevention of IUGR. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):1008-17.

137. Oben J, Tomsin K, Mesens T, Staelens A, Molenberghs G, Gyselaers W. Maternal cardiovascular profiling in the first trimester of pregnancies complicated with gestation-induced hypertension or fetal growth retardation: a pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jan 13

138. Ott W J. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. Am J Perinatol 19,2002,133–137.

138. Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review. Placenta. 2002 Apr;23 Suppl A:S136-41

139. Philipp CS, Faiz AS, Beckman MG, Grant A, Bockenstedt PL, Heit JA, James AH, Kulkarni R, Manco-Johnson MJ, Moll S, Ortel TL. Differences in thrombotic risk factors in black and white women with adverse pregnancy outcome. Thromb Res. 2014 Jan;133(1):108-11

140. Piazze J J, Anceschi M M, Ruozi-Berretta A. et al The combination of computerized cardiotocography and amniotic fluid index for the prediction of neonatal acidemia at birth: a modified biophysical profile. J Matern Fetal Med 2001. 10323–327.327.

141. Pike K, Jane Pillow J, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Apr;17(2):92-8.

142. Pillay P, Janaki S, Manjila C. A Comparative Study of Gravidogram and Ultrasound in Detection of IUGR. J Obstet Gynaecol India. 2012 Aug;62(4):409-12.

143. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, Milnerowicz-Nabzdyk E. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. Arch Gynecol Obstet. 2011 Jul 9

144. Predojević M, Talić A, Stanojević M, Kurjak A, Salihagić Kadić A. Assessment of motoric and hemodynamic parameters in growth restricted fetuses - case study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Feb;27(3):247-51.

144. Radulescu L, Munteanu O, Popa F, Cirstoiu M. The implications and consequences of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction. J Med Life. 2013 Sep 15;6(3):292-8.

145. Reeves S, Bernstein IM. Optimal growth modeling. Semin Perinatol. 2008 Jun;32(3):148-53

146. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD008136.

147. Robson SC, Gallivan S, Walkinshaw SA, Vaughan J, Rodeck CH. Ultrasonic estimation of fetal weight: use of targeted formulas in small for gestational age fetuses. Obstet Gynecol. 1993 Sep;82(3):359-64

148. Roman A, Desai N, Rochelson B, Gupta M, Solanki M, Xue X, Chatterjee PK, Metz CN. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model. Am J Obstet Gynecol. 2013 May;208(5):383.e1-7

149. Said JM1, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Feb;91(2):250-5

150. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1049-57

151. Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 1997 Nov;90(5):830-6.

152. Sarno, AP, Polzin WJ, Feinstein S, Maslow A, Transabdominal amnioinfusion in preterm pregnancies complicated by fetal growth restriction, oligohydramnios and umbilical cord compression. Fetal Diagn Ther. 10,1995,6,408-414).

153. Satterfield MC, Bazer FW, Spencer TE, Wu G. Sildenafil citrate treatment enhances amino acid availability in the conceptus and fetal growth in an ovine model of intrauterine growth restriction. J Nutr. 140,2010, 2,251-258.

154. Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. BJOG. 113,2006,4,430-440.

155. Senat MV, Tsatsaris V. Prenatal management of isolated IUGR. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):941-65.

156. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-

age and appropriate-for-gestational-age premature infants. BMC Pediatr. 2004 Jun 8;4:9

157. Sheridan C. Intrauterine growth restriction--diagnosis and management. Aust Fam Physician. 2005 Sep;34(9):717-23.

158. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. J Clin Endocrinol Metab. 96, 2011, 6, 934-938.

159. Shwarzman P, Waintraub AY, Frieger M, Bashiri A, Mazor M, Hershkovitz R. Third-trimester abnormal uterine artery Doppler findings are associated with adverse pregnancy outcomes. J Ultrasound Med. 2013 Dec;32(12):2107-13

160. Snijders R J M, Sherrod C, Gosden C M. et al Fetal growth retardation associated malformations and chromosome abnormalities. Am J Obstet Gynecol 168,1993,547–555

161. Salomon LJ, Malan V. Managing and identifying the causes of IUGR. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):929-40.

162. SoothillPW, Bobrow CS, Holmes R Small for gestational age is not a diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 132,1999,225–228.

163. Soothill P W, Nicolaides K H, Bilardo C M. et al Relation of fetal hypoxia in growth retardation to mean blood velocity in the fetal aorta. Lancet 2,1986,1118–1120

164. Strong TH Jr, Reversal of oligohydramnios with subtotal immersion: a report of five cases., Am J Obstet Gynecol. 169,1993,6, 1595-1597

165. Tajik P, van Wyk L, Boers KE, le Cessie S, Zafarmand MH, Roumen F, van der Post JA, Porath M, van Pampus MG, Spaanderdam ME, Kwee A, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de

Groot CJ, Willekes C, van Lith JM, Bossuyt PM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Which intrauterine growth restricted fetuses at term benefit from early labour induction? A secondary analysis of the DIGITAT randomised trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan;172:20-5.

166. The GRIT Study Group A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. BJOG 110,2003,27–32

167. Thompson JL, Kuller JA, Rhee EH. Antenatal surveillance of fetal growth restriction. Obstet Gynecol Surv. 2012 Sep;67(9):554-65

168. Tomić V, Sporiš G, Tomić J, Milanović Z, Zigmundovac-Klaić D, Pantelić S. The effect of maternal exercise during pregnancy on abnormal fetal growth. Croat Med J. 2013 Aug;54(4):362-8.

169. Tormene D, Grandone E, De Stefano V, Tosetto A, Palareti G, Margaglione M, Castaman G, Rossi E, Ciminello A, Valdrè L, Legnani C, Tiscia GL, Bafunno V, Carraro S, Rodeghiero F, Simioni P. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. Thromb Haemost. 2012 Mar;107(3):477-84.

170. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. Semin Perinatol. 2008 Jun;32(3):194-200

171. van Bogaert L.J., Customised gravidogram and fetal growth chart in a South African population. International Journal of Gynecology & Obstetrics 66, 1999, 129-136

172. Waugh J, Kilby M. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. Hosp Med. 2001 Apr;62(4):214-21

173. Vavrinková B1, Binder T, Hadacová I, Hrachovinová I, Salaj P, Hruda M. Thrombophilic mutation by women with serious pregnancy complications. Ceska Gynekol. 2012 Apr;77(2):171-4

174. Vega J, Sáez G, Smith M, Agurto M, Morris NM. Risk factors for low birth weight and intrauterine growth retardation in Santiago, Chile. Rev Med Chil. 1993 ct;121(10):1210-9

175. Ververs MT, Antierens A, Sackl A, Staderini N, Captier V. Which anthropometric indicators identify a pregnant woman as acutely malnourished and predict adverse birth outcomes in the humanitarian context? PLoS Curr. 2013 Jun 7;5.

176. Vijgen SM, Boers KE, Opmeer BC, Bijlenga D ej al. Economic analysis comparing induction of labour and expectant management for intrauterine growth restriction at term (DIGITAT trial). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct;170(2):358-63.

177. Villani M, Tiscia GL, Margaglione M, Colaizzo D, Fischetti L, Vergura P, Grandone E. Risk of obstetric and thromboembolic complications in family members of women with previous adverse obstetric outcomes carrying common inherited thombophilias. J Thromb Haemost. 2012 Feb;10(2):223-8.

178. Visser GH, Eilers PH, Elferink-Stinkens PM, Merkus HM, Wit JM. New Dutch reference curves for birthweight by gestational age. Early Hum Dev. 2009 Dec;85(12):737-44

179. von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. BJOG. 118,2011, 5, 624-628.

180. Vrachnis N, Botsis D, Iliodromiti Z. The fetus that is small for gestational age. Ann N Y Acad Sci. 2006 Dec;1092:304-9

181. Vyas S, Campbell S. Fetal Doppler studies in the hypoxic fetus. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, eds. Ultrasound in obstetrics and gynecology 1993. 619–624

182. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist?. Am J Obstet Gynecol. 2013 Dec;209(6):539.e1-7.

183. Yelikar KA, Prabhu A, Thakre GG. Role of fetal Doppler and non-stress test in preeclampsia and intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol India. 2013 Jun;63(3):168-72.

184. Yavangi M, Sohrabi MR, Riazi S. Out of pocket payment for obstetrical complications: a cost analysis study in iran. Int J Prev Med. 4,2013,11,1296-303.

185. Zhao M, Chen YH, Dong XT, Zhou J, Chen X, Wang H, Wu SX, Xia MZ, Zhang C, Xu DX. Folic Acid Protects against Lipopolysaccharide-Induced Preterm Delivery and Intrauterine Growth Restriction through Its Anti-Inflammatory Effect in Mice. PLoS One. 2013 Dec 6;8(12):e82713.

186. Chen YH, Xu DX, Zhao L, Wang H, Wang JP, Wei W. Ascorbic acid protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and intra-uterine growth retardation in mice. Toxicology. 2006 Jan 5;217(1):39-45.

187. Zollner U, Rehn M, Girschick G, Dietl J. Obstetric management of fetal growth retardation. Z Geburtshilfe Neonatol. 215,2011,2,49-59.