

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Медицински факултет –София

Катедра по акушерство и гинекология

СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД

д-р Белла Събева Фръндева

**АКУШЕРСКО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНТРАУТЕРИННА
РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
„ДОКТОР”**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

проф. д-р Ангел Димитров, дм, дмн.

София 2015г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Медицински факултет –София

Катедра по акушерство и гинекология

СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД

д-р Белла Събева Фръндева

**АКУШЕРСКО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНТРАУТЕРИННА
РЕТАРДАЦИЯ НА ПЛОДА**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователната 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.

Дисертационният труд е написан на 138 стандартни страници.

Библиографската справка включва 187 автори от последните десет години с най-голям принос към настоящето проучване.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по Акушерство и гинекология при МФ, МУ – София на 03.12.2014 г.

Материалите по защитата се намират на разположение в научния отдел на МФ, МУ – София, ул. Здраве № 2.

Със заповед на Ректора № ЗК-36-2936/19.12.2014 г. публичната защита е насрочена на 12.03. 2015 г. от 14:00 часа в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом” –ЕАД, гр. София, ул. Здраве №2, етаж 2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научна степен и заемане на академична длъжност в Медицински университет – София.

Научно жури в състав:

Проф. д-р Ангел Димитров, дм, дмн. –вътрешен член

Проф. д-р Виктор Златков, дм – вътрешен член

Доц. д-р Иван Костов, дм – външен член

Доц. д-р Елена Димитракова, дм – външен член

Доц. д-р Иван Трифонов, дм – външен член

Резервни членове:

Проф. д-р Стоимен Иванов, дм, дмн – вътрешен член

Доц. д-р Елиан Рачев, дм – външен член

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Въведение	4
II.	Цел и задачи	5
III.	Материал, методика, статистика	6
IV.	Резултати и обсъждане.....	10
V.	Изводи	36
VI.	Приноси	38
VII.	Публикации във връзка с дисертационния труд	39

I. Въведение

Интраутеринната ретардация на плода (ИУРП) заема второ място след преждевременните раждания като причина за раждането на деца с ниско за гестационната си 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, както и избирането на най-подходящо време, място и начин на родоразрешение.

II. Цел и задачи

Цел

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

Задачи

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.
2. Да се определи мястото на придружаващите бременността заболявания в развитието на интраутеринната ретардация на плода.
3. Да се проучи акуратността на приемната диагноза „ИУРП“, използваните методи за това и да се потърсят причините за пропуски и грешки в диагнозата.
4. Да се определи вида на хипотрофията и честотата ѝ по срок на бременността.
5. Да се определят най-често използваните терапевтични схеми при ИУРП.
6. Да се определи ефектът от начина на родоразрешение върху състоянието на ретардирания плод при различни възрастови групи.
7. Да се установи перинаталната смъртност при хипотрофични плодове и да се сравни с тази при еутрофични.

III. Материал, методика, статистика

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) не 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 мъртворождаемост и неясна преживяемост и заболяемост. 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 перцентил (макрозомни плодове) и под 10-ти перцентил (ретардирани плодове) според подобрената скала на Vabson.

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

Всички хипотрофични плодове са подразделени на такива с асиметрична и симетрична хипотрофия 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 перцентил и ръст над него. Когато теглото и ръста са под 10-ти перцентил плода се приемаше за такъв със симетрична хипотрофия.

Хипотрофичните плодове са подразделени на тежка и лека хипотрофия. За лека се приема под 10-ти перцентил, а за тежка под 3-ти перцентил. При тежка хипотрофия обикновено и двата показателя са под 3 перцентил. Когато ръстът 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 рН) 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.

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 бременността. 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 Vabson, 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, ултразвуковата 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 бременности 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 – токолитични, антихипертензивни, кортикостероиди и др.

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

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

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

2. Непараметрични методи

В. Регресионен анализ

IV. Резултати и обсъждане

Фетален растеж според срока на бременността и зрелостта на плода

Тегло на плода

Случаите са разпределени по седмици на бременността от 24 до 40-та г.с. 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.

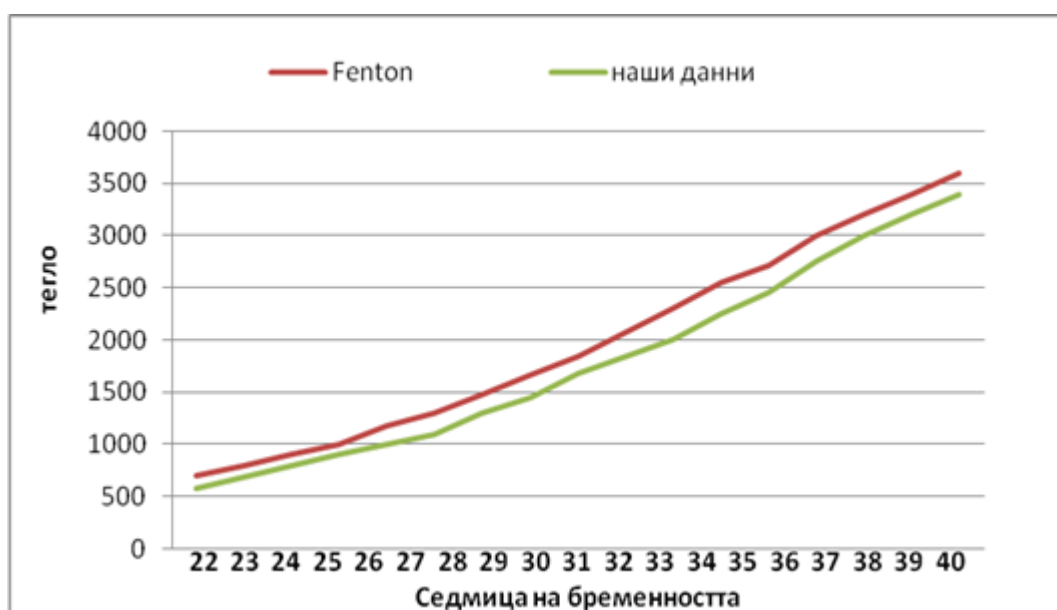
Седмица	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Брой	56	35	47	96	103	100	92	137	197
Тегло (гр)	583 ±94	668 ±133	791 ±140	905 ±164	1043 ±195	1132 ±187	1299 ±216	1459 ±238	1721 ±300
Ръст (см)	30.9 ±2.6	32.2 ±2.1	33 ±2.1	35 ±2.6	36.2 ±2.4	37.2 ±2.7	38.4 ±2.7	39.6 ±2.5	41.7 ±2.4

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.

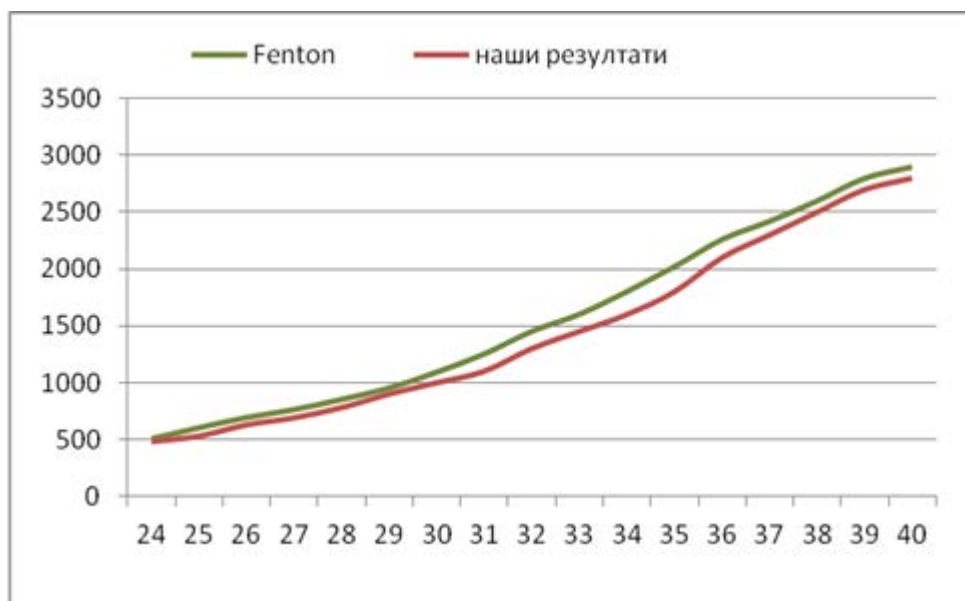
На фиг. 1 са представени теглата според 50-ти перцентил по срок на бременността на настоящето проучване и това от таблица на Fenton.



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 перцентил за съответния срок на бременността. На фиг. 2 са сравнени 10-ти перцентил от подобрената таблица на Fenton и нашето проучване.



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

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

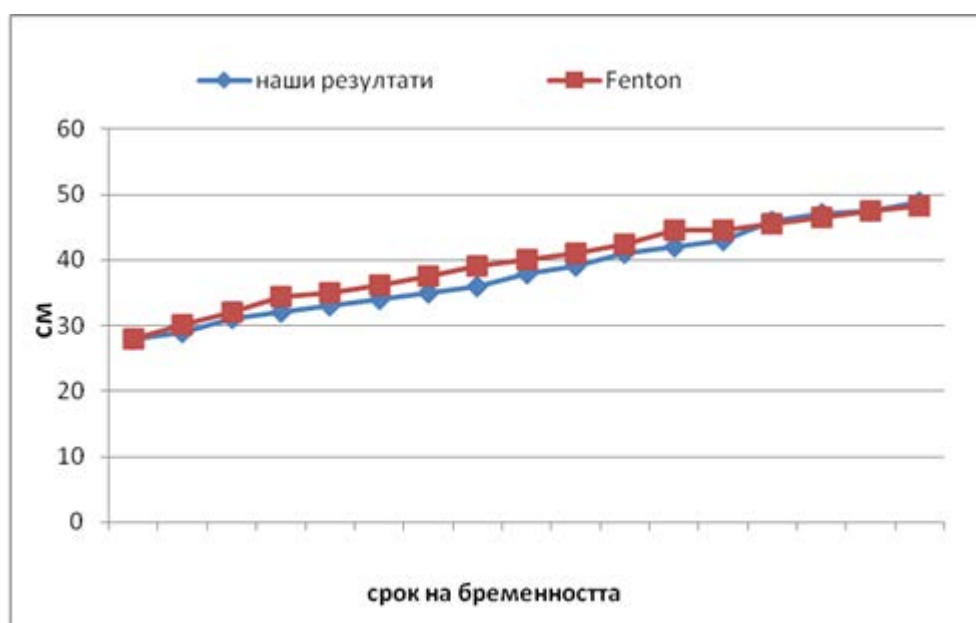
Разликите в 50-ти и 10-ти перцентил между нашето наблюдение и това на другите автори най-вероятно се дължи на различния дизайн на наблюденията и подбора на случаите. Скалата на Fenton е изградена въз основа на усреднените данни от няколко изследвания за важните перцентили – 3-ти, 10-ти, 50-ти, 90-ти и 97-ми. Така броят случаи става голям, но остава неяснотата в подбора им и точността в срока на бременността. Усредняването на перцентили ни се струва не особено коректно, тъй като формулата за изчисляване на перцентилите 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. Тази честота е само за болница СБАЛАГ „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 са представени сравнителни данни на 10-ти перцентил за ръста на плодовете.



Фиг. 3. 10-ти перцентил 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 проучването.

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

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.

Възраст на жените.

Средната възраст на жените в групите е показана на таблица 2.

Таблица 2. Възраст на жените в групите

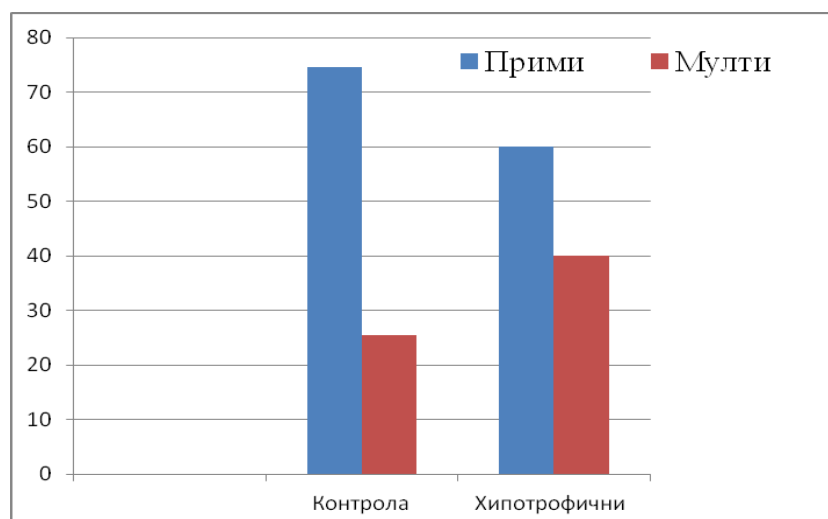
Групи	брой	X	SD
Контрола	530	28.74	6.58
Хипотрофични	329	28.79	6.09

Липсата на разлика във възрастта на групите говори, че възрастта на жената няма отношение към вътрематочната ретардация на плода или не е рисков фактор за тази патология. При сравнение на групите по възраст и седмица на бременността също не се установява разлика. Разпределението на възрастта отговаря на тази на общата популация, раждащи в болницата.

Паритет.

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

На фиг. 4 са показани наблюдаваните групи според паритета.



Фиг. 4. Относителен дял на прими и мултипари при групите

Според статистическия анализ ($\chi^2 > 0.05$) няма разлика в паритета между контролната група и тази на ретардираните плодове. Не се наблюдава разлика и при разпределението им по паритет.

На таблица 3 е представен паритета по срок на бременността

Таблица 3. Паритет по срок на бременността при еутрофични и хипотрофични плодове

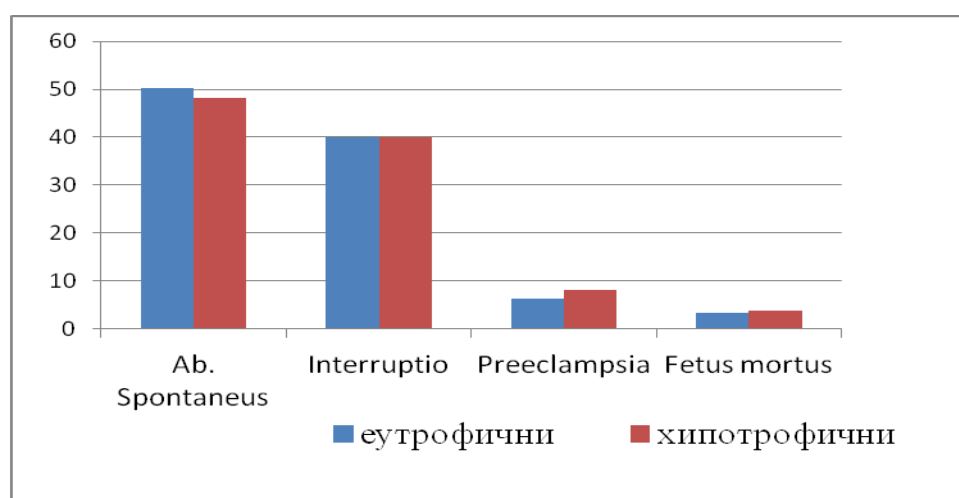
Седмица	Еутрофични $X \pm SD$	Хипотрофични $X \pm SD$	P
24-25	1.57 ± 0.44	1.57 ± 0.53	NS
26-27	1.38 ± 0.47	1.71 ± 0.41	NS
28-29	1.47 ± 0.49	1.40 ± 0.48	NS
30-31	1.34 ± 0.45	1.27 ± 0.39	NS

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, 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.

Акушерска анамнеза. Проверихме какво е влиянието на най-често споменаваните в литературата рискови фактори, свързани с предходна бременност, върху появата на ИУРП в последваща бременност (фиг. 5).



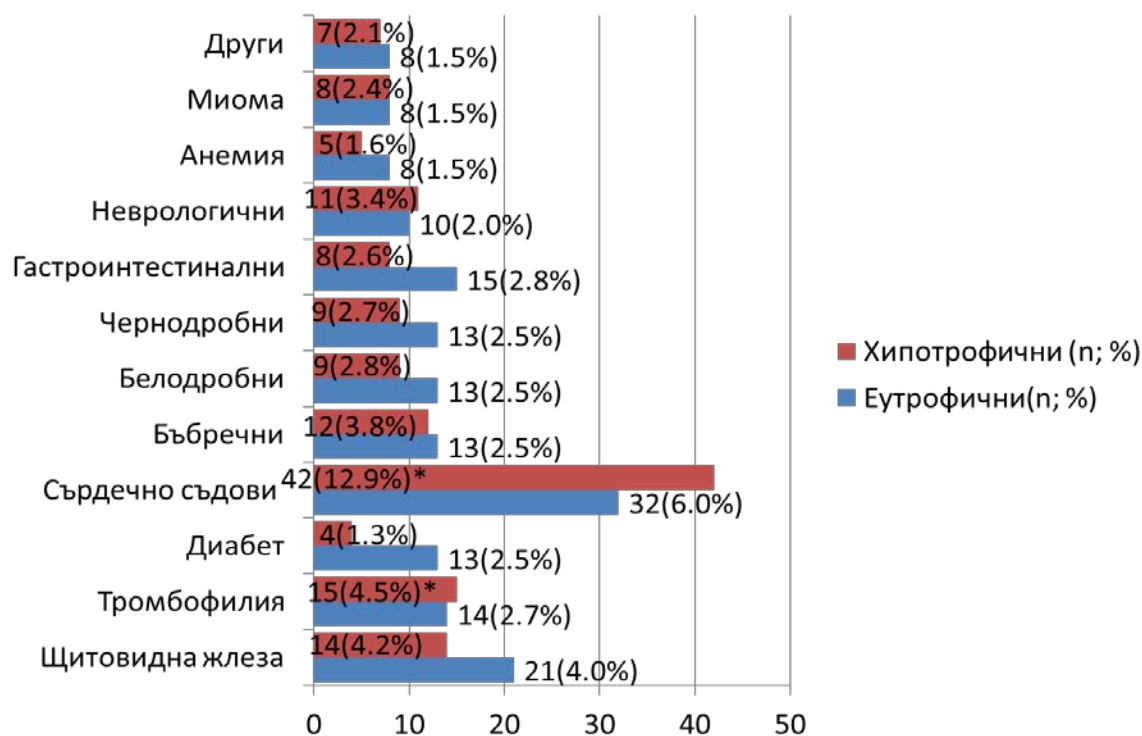
Фиг. 5. Рискови фактори от предишна бременност при групите

Данните не установяват разлика в групите относно важни анамнестични данни за предхождащи бременности. Явно проучените рискови фактори от предхождаща бременност нямат съществена предиктивна стойност относно развитието на вътрематочната ретардация при последваща бременност. Високата честота на спонтанните и предизвикани аборти може да се обясни с концентрацията на рискови бременности в болницата, както при хипотрофичните, така и при еутрофичните плодове.

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.

На фиг. 6 са показани най-важните за развитието на ретардация придружаващи бременността заболявания.



* $P \leq 0.05$

Фиг. 6. Придружаващи бременността заболявания

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

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 перцентил) и на тежка (под 5-ти перцентил). Според нашите резултати при леката степен превалят 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 плодове (66 случая). Резултатите са показани на таблица 4.

Таблица 4 . Генетични маркери и наблюдаваните генотипове в двете групи ретардирани и при еутрофичните контроли.

Изследвана група	FV (R506Q)			F II (20210G/A)		
	М/М	М/Н	Н/Н	М/М	М/Н	Н/Н
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 4. Продължение

Изследвана група	PAI 4G/5G			MTHFR C677T		
	4/4	4/5	5/5	М/М	М/Н	Н/Н
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%)

Статистическият анализ не показва 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.

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. Сравнение на нашите резултати с такива на други автори е трудно да се направи, тъй като подборът на случаите, видът на проучването и дефинирането на основната цел на проучванията са различни.

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 през 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 хипотрофия 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 преекламписия, артериална хипертония на бременната, *abruption placentae*, *placenta praevia*, *foetus mortus*.

Пропускът на ИУРП в приемната диагноза може да се обясни и с това, че тя е поставена въз основа на ултразвуковата биометрия, която при приемането е еднократна. 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 на растежа на плода и недобра връзка с болничните заведения.

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.

От 64 случая с приемна диагноза хипотрофия - 8 от новородените са еутрофични за срока на бременността. Това представлява 12.5 % грешна диагноза на ИУРП. Тези случаи са отстранени при статистическата обработка. 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. Известно е, че биометрията в ежедневната практиката, за разлика от тази при планирани наблюдения, понякога не отразява правилно срока на бременността и очакваното тегло. Пак поради неправилна ултразвукова биометрия един от случаите е определен като макрозомия, отразено в приемната диагноза, а всъщност е родено хипотрофично за възрастта си новородено.

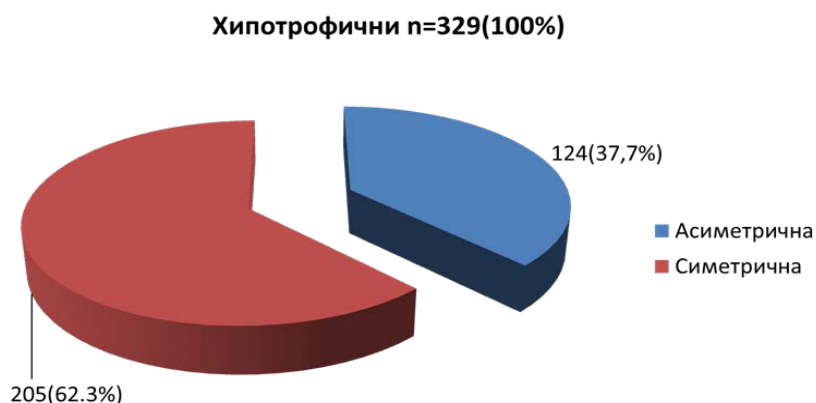
В 2 от случаите обаче не установихме причини за приемна диагноза „хипотрофия”. Тези случаи са със срок на бременността над 36-та седмица

и може да се приеме, като опит за намиране на индикации за ЦС, тъй като те са родили с планово ЦС.

Вид на хипотрофията

Симетрична и асиметрична хипотрофия

На фиг. 7 са показани броя на случаите и вида на хипотрофията.



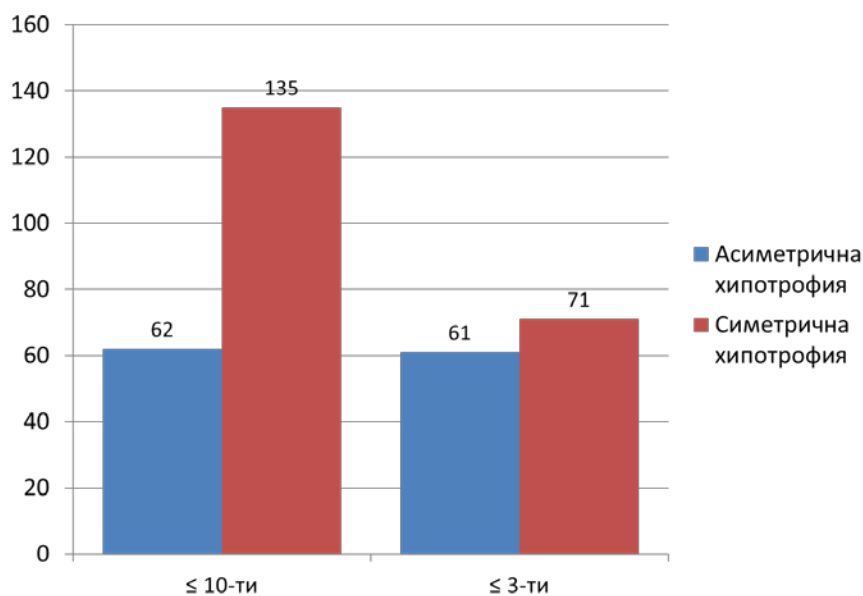
Фиг. 7. Вид на хипотрофията

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%. Разликата в честотите в сравнение с други автори може би се дължи на затрудненото определяне на вида на хипотрофията при случаи, когато теглата са близки до 10-ти перцентил по скалата на Fenton и роля играят дните на гестационната седмица. За разликата допринася и известен субективизъм при категоризация на плодовете, когато ръстът на плода попада пак в гранични стойности.

Тежест на хипотрофията.

Според литературните източници за тежка хипотрофия се приема, когато теглото е под 3-ти перцентил за срока на бременността. За да установим дали вида на хипотрофията има отношение към тежестта ѝ,

подразделихме групите със симетрична и асиметрична хипотрофия на подгрупи – под 10-ти и под 3-ти перцентил. Резултатите са показани на фиг. 8.



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

Фиг. 8. Тежест на хипотрофията според вида ѝ

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.

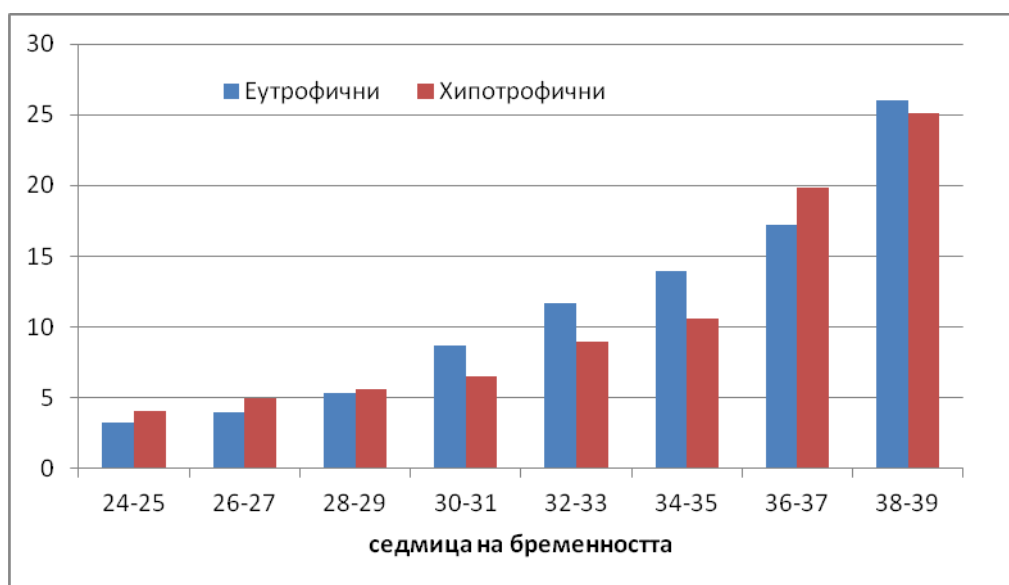
Тежестта на хипотрофията при настоящето проучване е определена въз основа на теглото на новороденото. Теглото на новороденото, обаче е индиректен показател за състоянието на плода. Според някои автори най-добре е тежестта да се определя въз основа на Пулсативния индекс (PI) от Доплеровата велосиметрия 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. PI и NST са по надеждни показатели за планиране времето на родоразрешение при хипотрофичните плодове.

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 (фиг. 9).



Фиг. 9 . Относителен дял на случаите по срок на бременността

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 значимо от срока на бременността. Това показва, че причините за ранната и късната хипотрофии са различни.

Хоспитализация

Причини за хоспитализацията

Причините за хоспитализацията в известна степен отразяват качеството на доболничното наблюдение на бременните. Поради това сравнихме най-честите причини за хоспитализация в контролната група еутрофични плодове с наблюдаваната с ИУРП (табл. 5).

Таблица 5. 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 хипотрофии в сравнение с групата еутрофични плодове.

Аntenатално загиналите плодове са с еднаква честота в двете групи. Това е и очаквано, след като се пропуска поставяне на диагнозата ИУРП в доболничната помощ.

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 никаква 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.

Лечение по време на хоспитализацията

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

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 6.

Таблица 6. Медикаментозно лечение преди раждането.

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

- Магнезиев сулфат, който релаксира матката и профилактира усложненията на хипертензивните състояния на бременността. Правилността на това лечение се потвърждава 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;

- Бетамиметици, 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.

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. 7).

Таблица 7. 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

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

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

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.

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

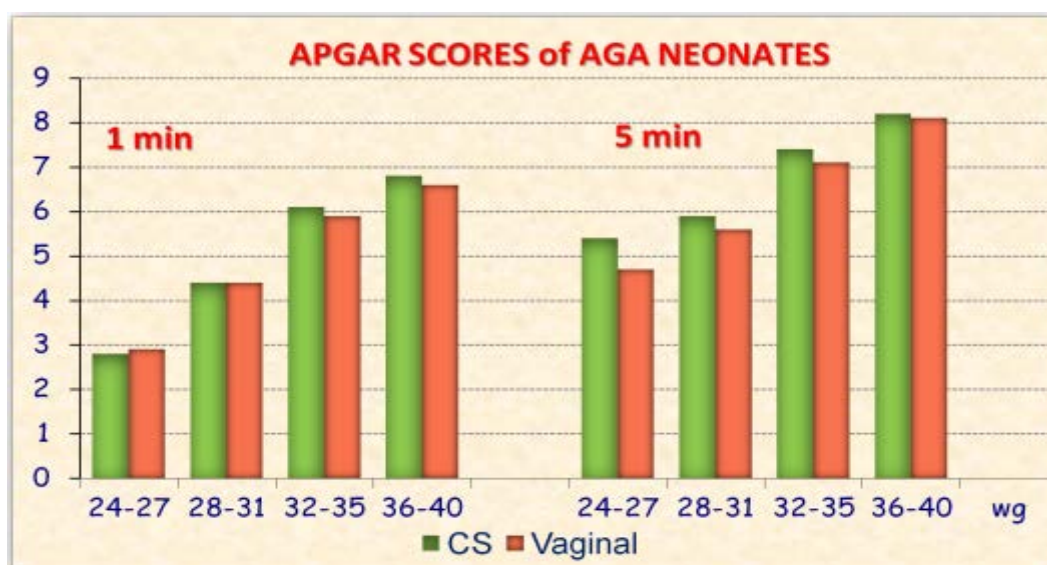
Феталното страдание, остро или хронично, е посочено като индикация за ЦС в групата с хипотрофични плодове в 55 случая, което е 30.2% от Цезаровите сечения. В групата с еутрофични плодове феталното страдание е индикация за ЦС при 35 случая или 13.9%. Разликата между двете групи е статистически значима. 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.

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 зрелост, 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.

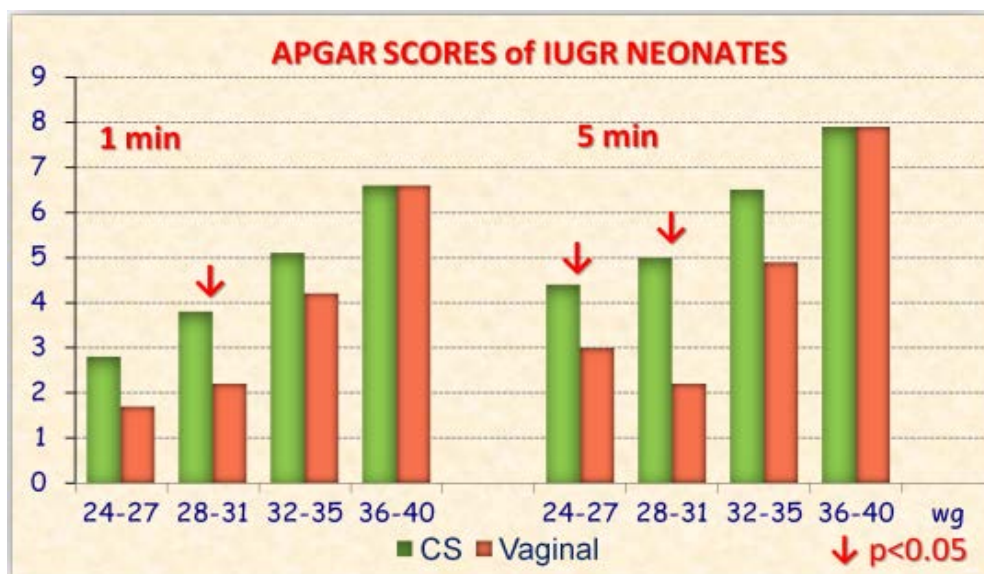
Първо сравнихме ефекта на начина на раждане върху плода при групата с еутрофични плодове (фиг. 10).



Фиг. 10. Състояние на еутрофичните плодове според Апгар скората при вагинално и абдоминално раждане.

Между първата и 5-та минута Апгар скорът се повишава средно с 2 пункта. Данните показват, че при еутрофични недоносени и доносни плодове начинът 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 (фиг. 11).



Фиг. 11. Състояние на хипотрофичните плодове според Апгар скората 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 35 г.с. Това може да се обясни с факта, че в тази група превалят конституционално малките плодове, чието състояние е добро и затова са стигнали до термина на бременността.

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.

Освен клиничната преценка на състоянието на новородените според начина на родоразрешение потърсихме и сравнихме състоянията им и според рН метрията от пъпна артерия веднага след раждането (табл. 8).

Таблица 8. Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородени при вагинално раждане според рН от пъпна артерия при раждането

Седмица	еутрофични		хипотрофични		P
	брой	рН	брой	рН	
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 скората, рН не показва увеличение с напредване на гестационната възраст на новородените, както при хипотрофичните, така и при еутрофичните плодове. Макар и с малко рН при хипотрофичните плодове е по-ацидотично в сравнение с еутрофичните, но няма статистически 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.

Таблица 9. Състояние на еутрофичните и хипотрофични новородени след ЦС според рН от пъпна артерия при раждането.

Седмица	еутрофични		хипотрофични		P
	брой	рН	брой	рН	
24-27	12	7.30± 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, рН на новороденото не зависи от срока на бременността. Наблюдава се по-ниско рН 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 рН 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 рН от пъпната артерия не показва такава зависимост.

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 постнаталната 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.

Таблица 10. 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 мъртворождаемостта е по-честа при хипотрофичните плодове, отколкото при еутрофичните. Подобни резултати получават и други автори. 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 доношените бременности може да се обясни, че в този срок са по-често конституционално по-малки плодове, които по същество не са увредени. Също така при установяване на хипотрофия в този срок лесно се прибегва 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).

Таблица 11. 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. Само функционалният 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.

V. 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 леката 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 съвременната 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.

VI. 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.

VII. Публикации във връзка с дисертационния труд

1. **Фръндева Б.** Акушерско поведение при интраутеринна ретардация на плода. Акуш. и гинекол. 2009;48(1):34
2. **Фръндева 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. **Фръндева 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. **Фръндева Б.** Изоставане в развитието на плода (ИУРП), Акушерство, ред. А. Димитров, 2014, стр 213-219.
5. **Фръндева 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. Фръндева,** Т. Гарнизов, В. Златков, А. Димитров. Причини за мъртва раждания според срока на бременността. Акуш. и гинекол. Volume 53, брой 3, 2014 г., стр. 3-7.
7. Димитров Г., А. Мъсева, **Б. Фръндева,** В. Златков, А. Димитров. Мъртва ражданията 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. Фръндева,** 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 мъртворажданията. 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, jounq 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, jounq 2014, P 383.