МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-р ЕЛЕНА ЖИВКОВА ПИРНАРЕВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”

Област на висше образование: здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина, шифър 7,1

Научна специалност: Акушерство и гинекология

Научен ръководител: доц. д-р Борислав Маринов Маринов, дм

София, 2017

Дисертационният труд съдържа 167 страници, 50 таблици, 35 фигури и 1 приложение. Цитирани са 324 литературни източника, от които 25 на кирилица и 299 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за публична защита от Катедрен съвет на 29.03.2017 - Катедра по Акушерство и гинекология при Медицински университет- София.

Включените в дисертацията изследвания са извършени в Клиниката Обща патологична бременност, Родилна зала и клиника по Неонатология в Специализираната болница за активно лечение по акушерство и гинекология "Майчин дом" ЕАД - София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 05.07.2017 от 13:00 часа в аудиторията на СБАЛАГ "Майчин дом", София, ул. Здраве №2, ет.2, съгласно чл.76 и 77 от Правилника за условия и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицинския университет- София и въз основа на Заповед №РК 36-733/28.04.2017 на ректора на МУ на открито заседание пред научно жури в състав:

Председател:

1. Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм

Членове:

2. Доц. д-р Борислав Маринов Маринов, дм
3. Проф. д-р Мария Любенова Малинова, дм
4. Проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, дм
5. Доц. д-р Светла Илиева Божинова, дм

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

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

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

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

PGF- (Placental growth factor)	**плацентарен растежен фактор**
pCO_2	**парциално налягане на въглеродния двуокис**
pO_2	**парциално налягане на кислорода**
PPV-(Positive predictive value)	**Положителна предиктивна стойност**
max	**максимална стойност**
MCA-(Medial cerebral artery)	**средна мозъчна артерия**
Me	**медиана**
MHz	**мегахерц**
min	**минимална стойност**
MRI	**ядрено-магнитен резонанс**
MVP-(Maximal vertical pocket)	**максимален вертикален джоб**
n	**брой пациенти**
NST- (Non-stress test)	**запис на тоновете на плода**
NPV-(Negative predictive value)	**отрицателна предиктивна стойност**
NO	**инхалаторен азотен окис**
sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)	**разтворима тирозин киназа-1**
sEng- (solube endoglin)	**разтворим ендоглин**
SD-(Standart deviation)	**стандартно отклонение**
TCD-(Transcerebellar diameter)	**напречен диаметър на малък мозък**
TGF-β-(Transforming growth factor beta)	**трансформиращ растежен фактор-бета**
SVC-(Vena cava superior)	**горна празна вена**
$S_{\bar{x}}$	**стандартна грешка на средната аритметична**
VEGF-(Vascular endothelial growth factor)	**съдов растежен ендотелен фактор**
VUMB-(Vena umbilicalis)	**пъпна вена**
$\bar{X}$	**средна аритметична**

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Асфиксията остава важна причина за неонаталната заболеваемост и смъртност.

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

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

II.ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1. ЦЕЛ

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

II.2. ЗАДАЧИ

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

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

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

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

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

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

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

III.КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА

III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

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

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

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

Критерии за включване:

- плод с интраутеринна ретардация;

- едноплодна бременност;

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

Критерии за изключване:

- многоплодна бременност;

- плод с конгенитални аномалии- структурни или хромозомни;

- данни за майчино-фетална инфекция.

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

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

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

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

III.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

2.1 Клинични методи при пациентките

2.1.1. Анамнеза

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

2.1.2 Общо изследване при пациентките

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

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

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

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

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

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

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

2.2.3 Лабораторни изследвания при пациентките и плода

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

Кръвно-газов анализ и АКС (pH, pO_{2}- pCO_{2}, HCO_{3}, BE) от пъпната артерия на новороденото- изследването се извършва с апаратите- Rapidlab- 348(Hirron diagnostics, UK) и Corning-158. АКС е изследван по микрокръвен метод (достатъчно е количество 0,2 мл)- кръвна проба от пъпна артерия, взета непосредствено след раждането в хепаринизирана спринцовка от клампиран участък на пъпната връв.

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

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

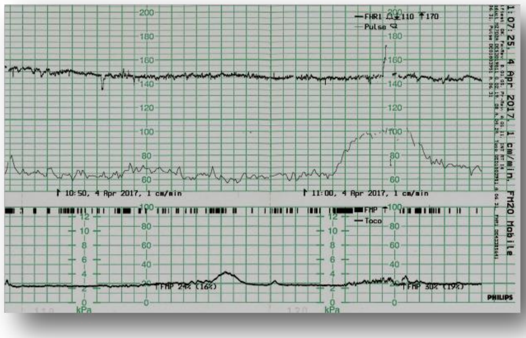
2.3. Методи за антенатално наблюдение на плода при бременните- кардиотокография, ехография и Доплерово изследване.

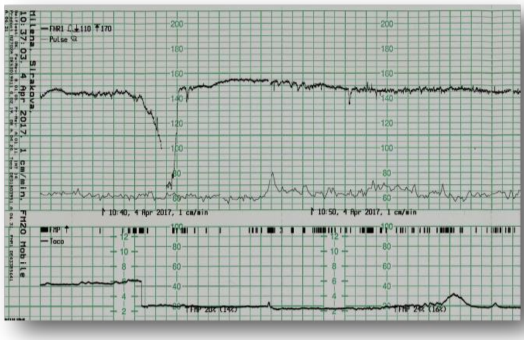
2.3.1 Всички бременни са изследвани с кардиотокография или запис на тоновете на плода, с продължителност на теста от 20 минути.

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

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

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





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

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

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

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

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

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

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

Степен на зрялост на плацентата по Grannum

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

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

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

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

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

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

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

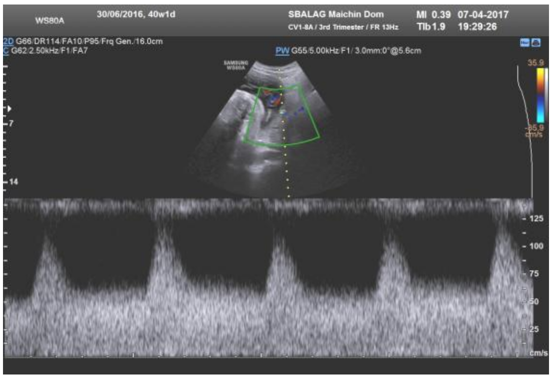
След извършване на феталната биометрия, определяне индекс на околоплодна течност, зрялост на плацентата се извършва Доплерова сонография на артериалния и венозен кръвоток, като съответните индекси се изчисляват от софтуерната програма на ехограския апарат. Всички измервания са извършени при липса на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

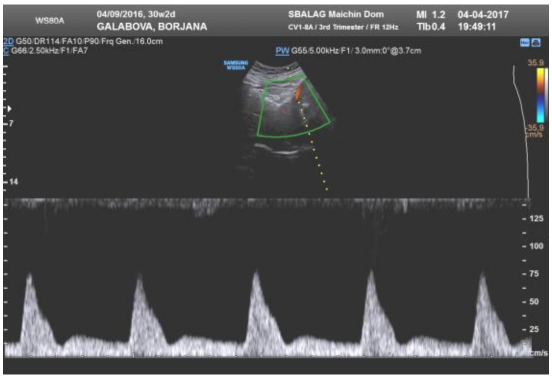
Доплерово изследване

Протокол за AUt- (arteria uterina)

Трансдюсера се поставя успоредно на маточната стена в нейната истмична част, така че да се проследи общата илиачна артерия до мястото й на бифуркация. След това трансдюсерът се насочва медиално в същия план, при което се визуализира маточната артерия. Пробния обем от 2 мм се поставя приблизително на 1 см дистално от точката на пресичане на маточната артерия с външната илиачна артерия.

Ъгъл на инсонация е 0°, при нужда се използва корекция на ъгъла от 0° до 30° до получаване на вълнова крива. Записват се 3-5 последователни вълнови криви с добро качество. Използван е конвексен трансдюсер с честота 3,5-5 MHz, филтър от 50-60 Hz. Извършва се измерване на PI (пулсативен индекс) на лявата и дясна артерия, и се изчислява среден PI от двете артерии. **Фиг. 4-** нормален кръвоток на артерия утерина. За патологичен Доплер се приема този, при който се установява намален диастолен кръвоток и повишена пулсативност- патологични стойности на PI- **фиг.5.** Втори много важен патологичен белег е наличието на инцизури в ранна диастолна фаза.

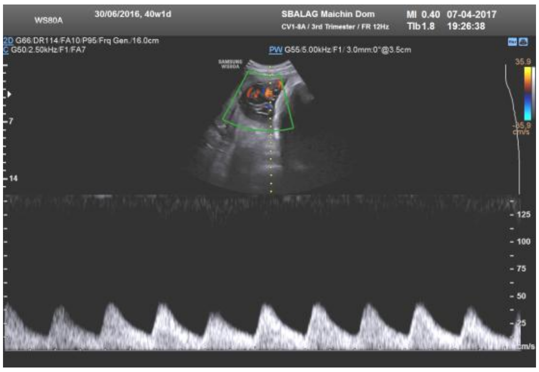




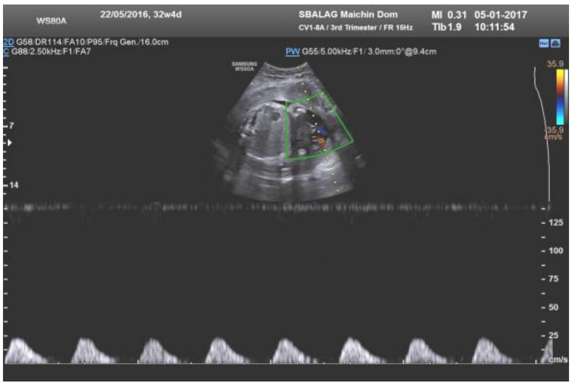
Фигури 4,5 Нормален и увеличен PI(пулсативен индекс) на AUt (артерия утерина)

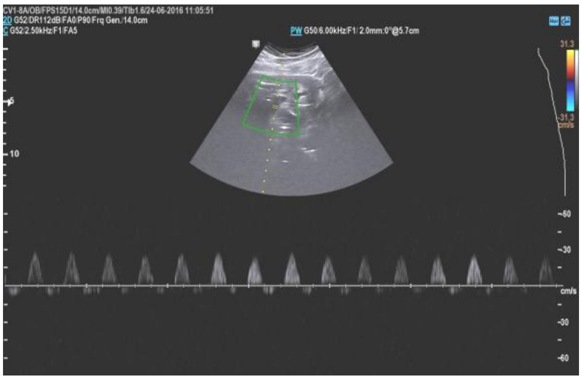
Протокол за AUMB- (arteria umbilicalis)

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



Фиг. 6. Нормален кръвоток на пъпна артерия

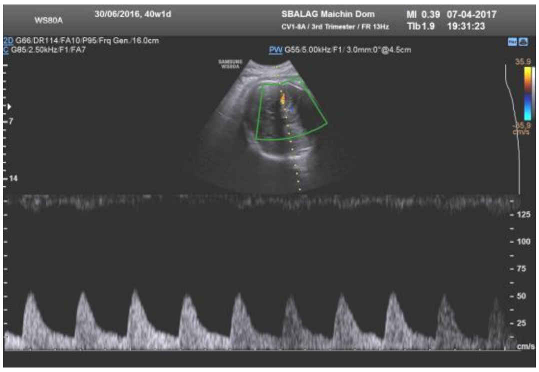




Фигури 7,8 - Липсващ и обратен кръвоток на пъпната артерия

Протокол за MCA- (arteria cerebri media)

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

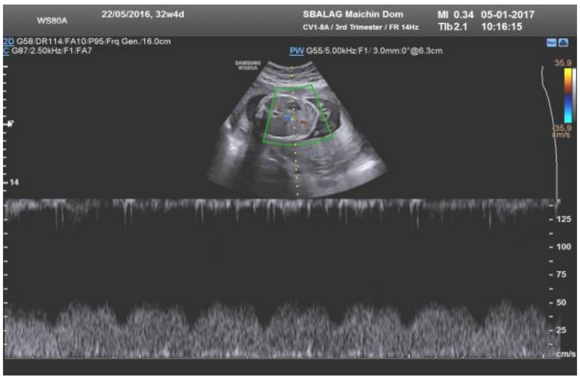


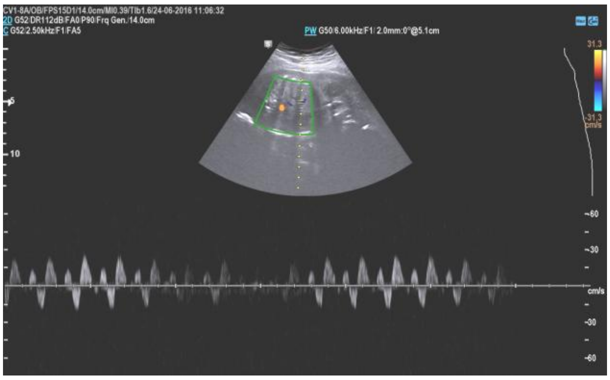
Фиг.9. Нормален кръвоток на средна мозъчна артерия

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

Протокол за DV- (ductus venosus)

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





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

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

III.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Статистически анализ

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

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

Проверка за избор на вида тест – параметричен или непараметричен:

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

Тестове за различие:

- t тест на Student – параметричен тест за сравнение на две независими извадки.

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

Дисперсионен анализ:

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

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

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

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

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

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

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

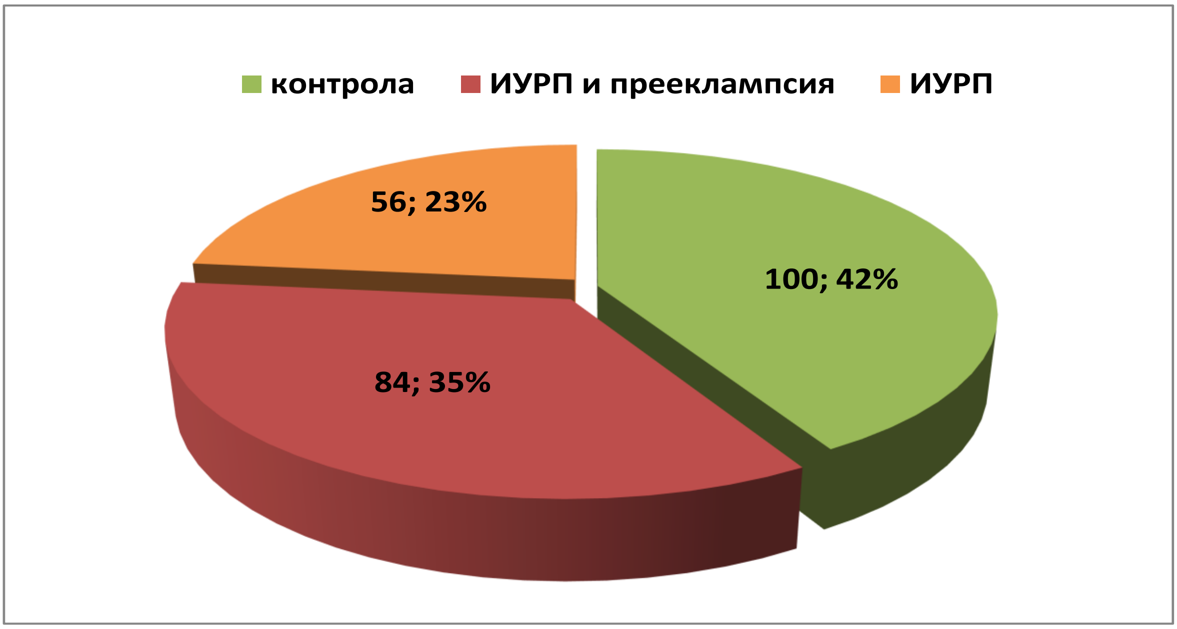
1. ОЦЕНКА НА ОСНОВНИТЕ ДЕМОГРАФСКИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАТО ФАКТОР В ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ.

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

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

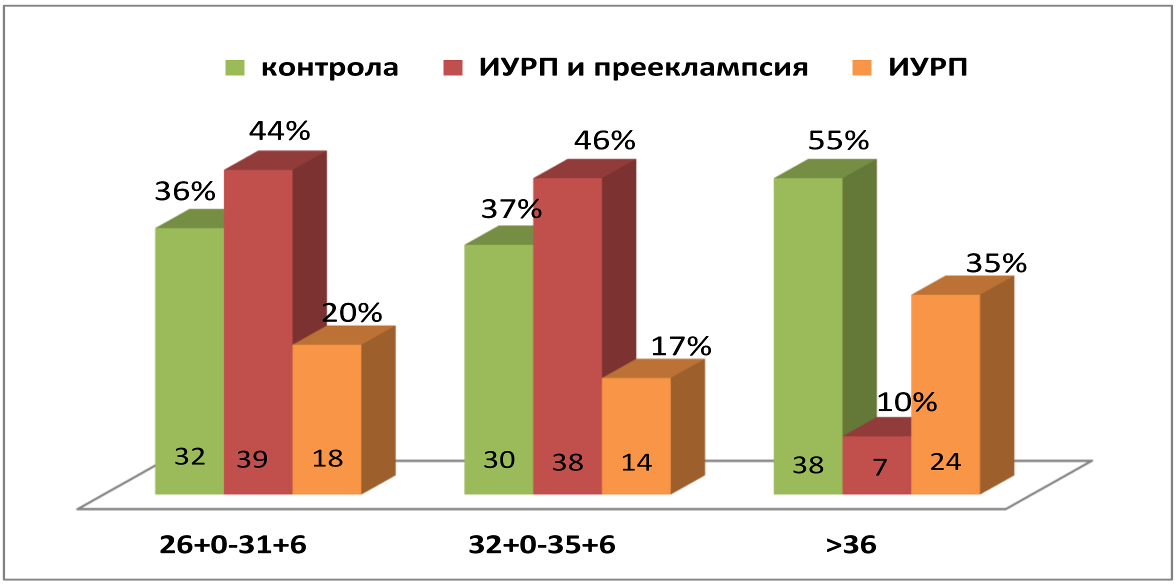
Бременностите с интраутеринна ретардация са разделени в две групи:

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



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

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



Фигура 2. Разпределение по групи, според гестационната седмица

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

1.1.1. Възраст на изследваните пациентки

Таблица 1. Възраст на изследваните пациентки

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

На **табл.1** са представени данните за възраст на пациентките в трите групи. Средната възраст на изследваният контингент в контролната група е 29.1±4.7 години , в групата на (ИУРП и прееклампсия) е 29.1±6 години и в групата с ИУРП 30.8±5.7 години. Възрастовото разпределение в групите не показва статистическа значимост *(P = 0.2103)* чрез анализа на Крускал-Уолис.

Таблица 2. Менархе на пациентките в изследваните групи

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

Таблица 3. Интервал на менструалния цикъл

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

Таблица 4. Продължителност на менструалното кървене

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

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

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

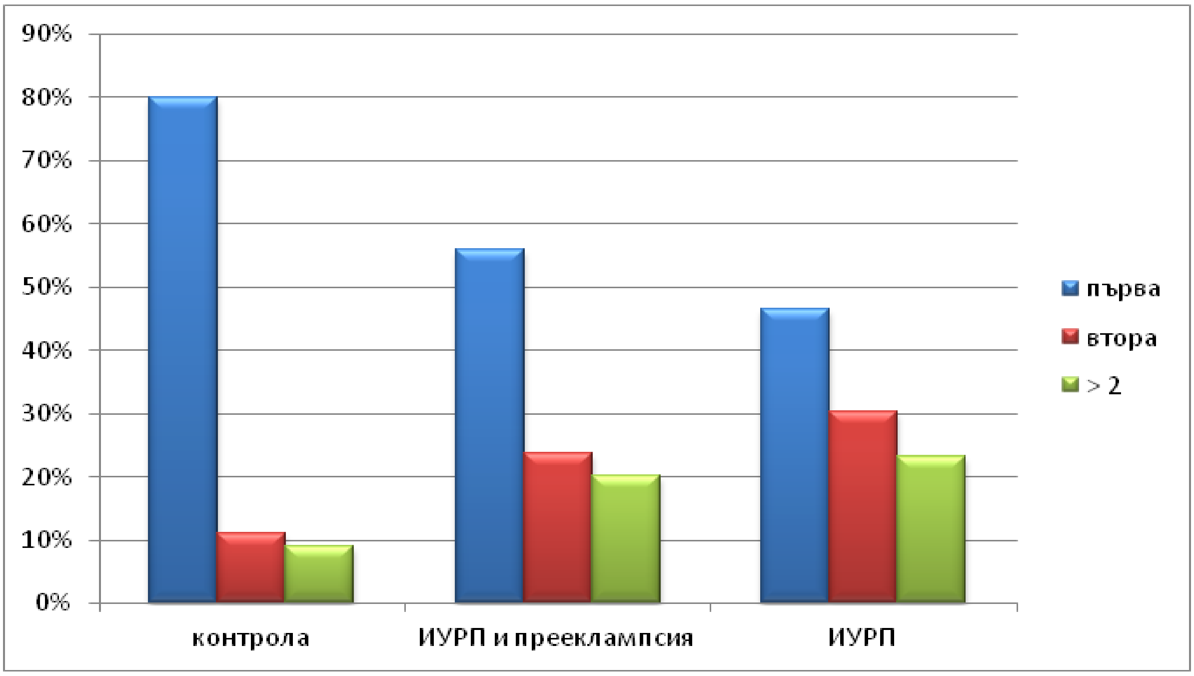
По отношение на настъпване на менархе средната възраст в контролната група е 12.8±0.9 години, в групата на (ИУРП и прееклампсия) е 13.1±1.1 години и в групата с ИУРП 13.1±1.1 години. По отношение на интервал на менструалния цикъл в контролната група е в рамките на 28.6±1.8 дни, в групата на (ИУРП и прееклампсия)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

ОБСЪЖДАНЕ: В друго проучването се установява по-ранно настъпване на менархе 13.26±0.12 в групата с ретардация в сравнение с контролната група 13.72±0.10 и по-продължителна менструация в рамките на 4.76±0.12 в групата на ретардация [Иванов Б. 2011]. Нашите данни не установиха статистическа значимост по отношение на менархе, интервал и продължителност на менструалното кървене при бременности усложнени с интраутеринна ретардация на плода.

1.1.3. Паритет на пациентките като фактор при изследваните групи

Таблица 5. Паритет на пациентките в изследваните групи

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



Фигура 3. Паритет на пациентките в изследваните групи

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

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

ОБСЪЖДАНЕ: В друго проучване с включени 329 бременни с интраутеринна ретардация на плода не се установява разлика в паритета на пациентките от статистическия анализ (X^2>0.05) [Фръндева Б. 2015]. Както и в проучването на [Иванов Б. 2011] не установяват статистическа значима разлика в броя на ражданията при ретардираните плодове (t=0.39, P=N.S.). В проучване на [Wright D. et al. 2015] се посочва първа бременност като фактор с умерен риск за развитие на прееклампсия и

ИУРП. По литературни данни ИУРП се среща по-често при първескини. Анализът на нашите резултати също установява по-висока честота на ИУРП при първа бременност.

1.1.4. Наддаването на тегло като фактор при изследваните групи

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

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

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

Наддала ГС 26

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

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

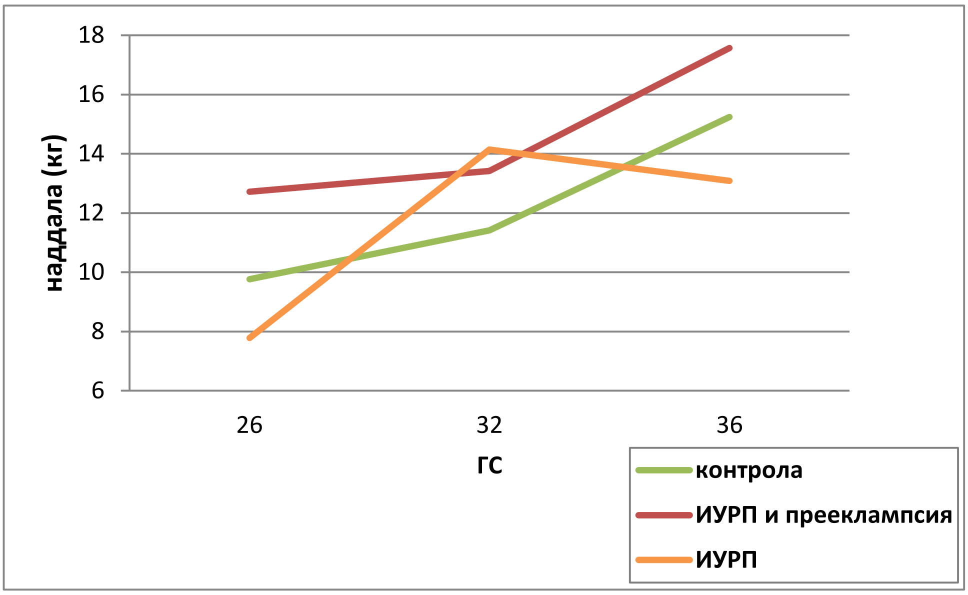
Наддала ГС 32

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

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

Наддала ГС 36

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



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

Наддаването на тегло при бременните с нормална бременност е в рамките на 9.8±2.8 кг в 26 г.с., 11.4±3.7 кг в 32 г.с. и 15.2±3.9 кг г.с. В групата с (ИУРП и прееклампсия) е 12.7±5.6 кг в 26 г.с., 13.4±5.4 кг в 32 г.с. и 17.6±6.9 кг в 36 г.с. В групата на ИУРП наддаването на тегло е в рамките на 7.8±2.0 кг в 26 г.с., 14.1±4.6 кг в 32 г.с. и 13.1±5.5

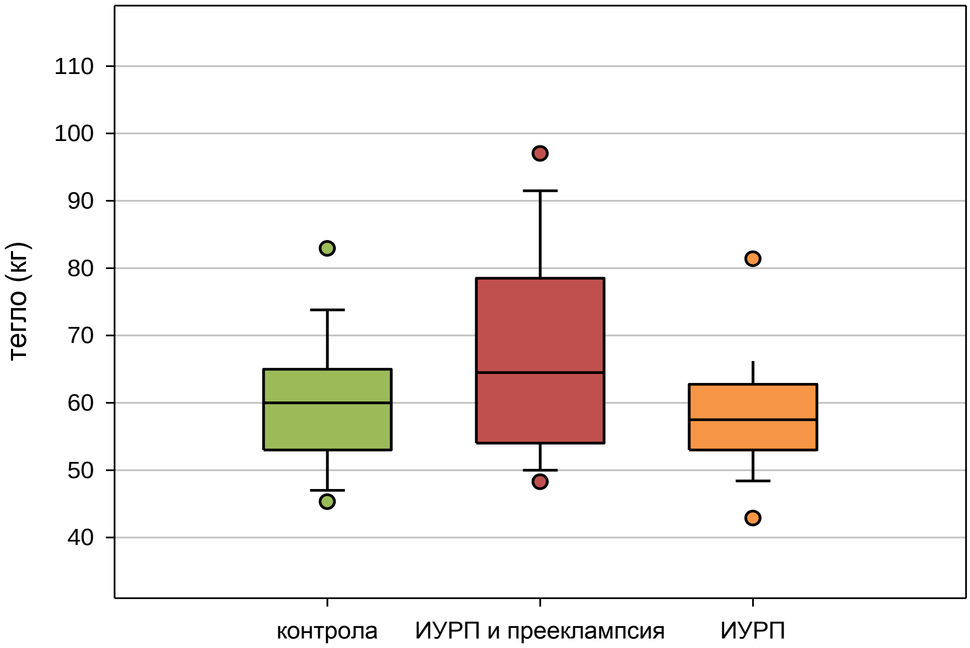
кг в 36 г.с. на **табл.6.7.8.9** и **фиг.4.** Статистическия анализ чрез теста на Dann показва статистическа значима разлика между групите на (ИУРП и преекламсия) и (ИУРП).

1.1.5. Тегло на бременните като фактор при изследваните групи

Таблица 10. Тегло на пациентките в изследваните групите

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

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



Фигура 5. Тегло на пациентките в изследваните групи

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

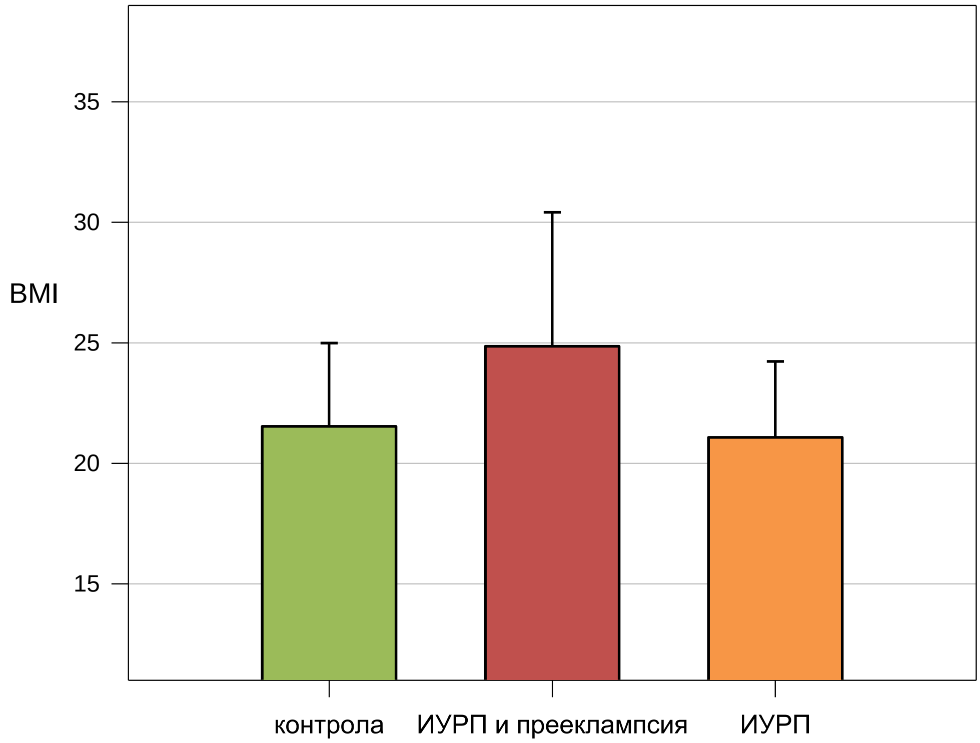
Статистическия анализ на Крускал-Уолис(*P=0.001*) и Post-hoch тестът на Dann показаха статистически значима разлика между групите на (ИУРП и прееклампсия) и контрола, както и между групите на (ИУРП и прееклампсия) и ИУРП (P<0.05).

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

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

BMI(body mass index)

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



Фигура 6. BMI на изследваните пациентки в групите

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

ОБСЪЖДАНЕ: Резултатите в настоящото проучване при бременности усложнени с интраутеринна ретардация и разпределението на бременните в три групи показва статистическа значимост по отношение на наддаване на тегло, теглото и BMI на пациентките. Наддаване на теглото по време на бременността, по-високо тегло и по-висок BMI се установи в групата на (ИУРП и прееклампсия) в сравнение с контролната група и групата с ИУРП. В друго проучване се установява, че по-големият BMI в началото на бременността се свързва с по-голям риск от развитие на прееклампсия [Стойкова В. 2011]. В настоящото проучване в групата с ИУРП при плацентарна недостатъчност наддаване на тегло показва линеен ход до 32 г.с., след което показва тенденция за спад. Пациентките в тази група наддават по-малко на тегло по време на бременността в сравнение с контролната група.

1.1.7. Ръст на пациентките като фактор в изследваните групи

Таблица 11. Ръст на пациентките в изследваните групи

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

На **табл.11** представяме данните за ръст на пациентките в изследваните групи, съответно за бременните в контролната група се установи ръст 167.2±5.6 см, в групата с (ИУРП и прееклампсия) е 164.2±6.7 см и в групата с ИУРП 166.1±6.1 см.

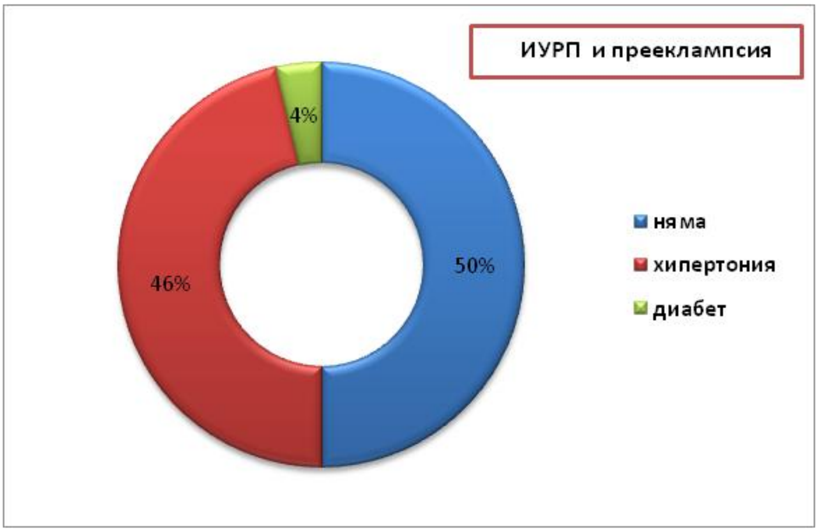
Статистическия анализ Крускал-Уолис($P=0.0013$) и Post-hoch тестът на Dann показва статистически значима разлика между групите на контролата и групата на (ИУРП и прееклампсия) ($P<0.05$).

1.1.8. Фамилна обремененост на пациентките като фактор при изследваните групи

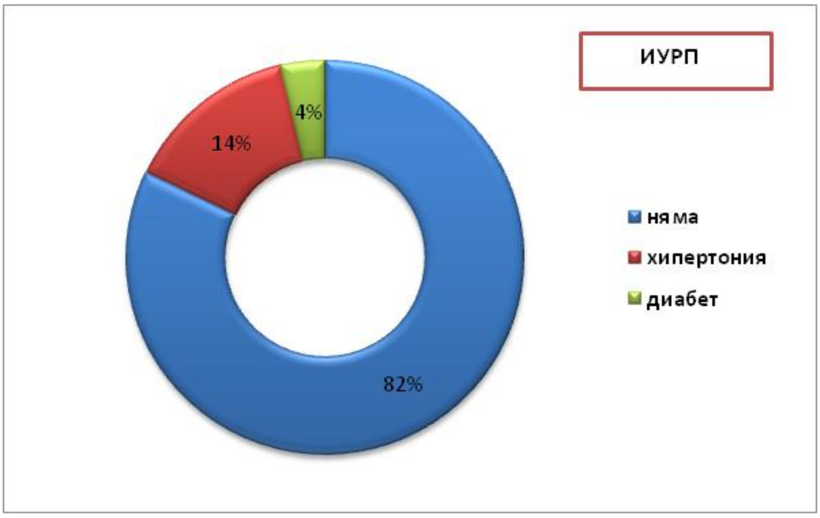
Таблица 12. Фамилна обремененост на пациентките в изследваните групи

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

На **табл.12** представяме данните за фамилна обремененост на пациентките в двете групи. Установихме в групата на (ИУРП и прееклампсия) при 42 (50%) бременни липса на фамилна обремененост, при 39 (46.4%) бременни наличие на хипертония при родителите и при 3 (3.5%) бременни наличие на диабет при родителите. В групата с ИУРП установихме при 46 (82.1%) бременни липса на фамилна обремененост, при 8 (14.2%) бременни наличие на хипертония при родителите и само при 2 (3.5%) от бременните в тази група се установи наличие на диабет при родителите.



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



Фигура 8. Фамилна обремененост на пациентките в групата на ИУРП

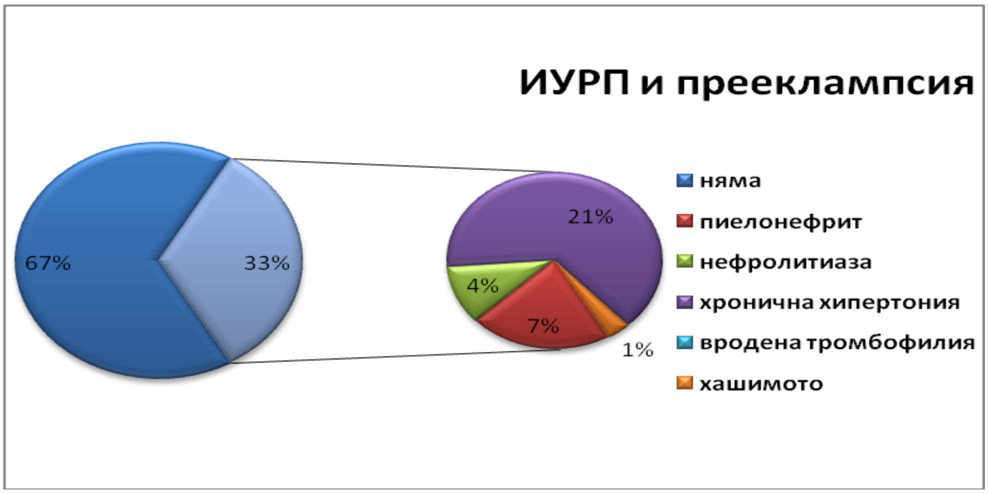
На **фиг. 7 и 8** са представени графично данните за фамилна обремененост на пациентките в групите. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher’s exact test) ($P=0.0002$) показва статистическа значима разлика в групите свързана с наличие на хипертония като фамилна обремененост в групата с (ИУРП и прееклампсия) спрямо групата на ИУРП. ($P<0.05$).

ОБСЪЖДАНЕ: Наличието на фамилна анамнеза води до три-и петкратно повишаване на риска от развитие на прееклампсия [Duckitt K. 2005], [Nilsson E.et al.2004] и ИУРП [La Batide-Alanore A. et al. 2002]. От анализът на нашите резултати установихме, че при бременности усложнени с ретардация на плода с най-висок риск от анамнестичните данни, включващи фамилна анамнеза са артериалната хипертония и наличие на диабет при родителите.

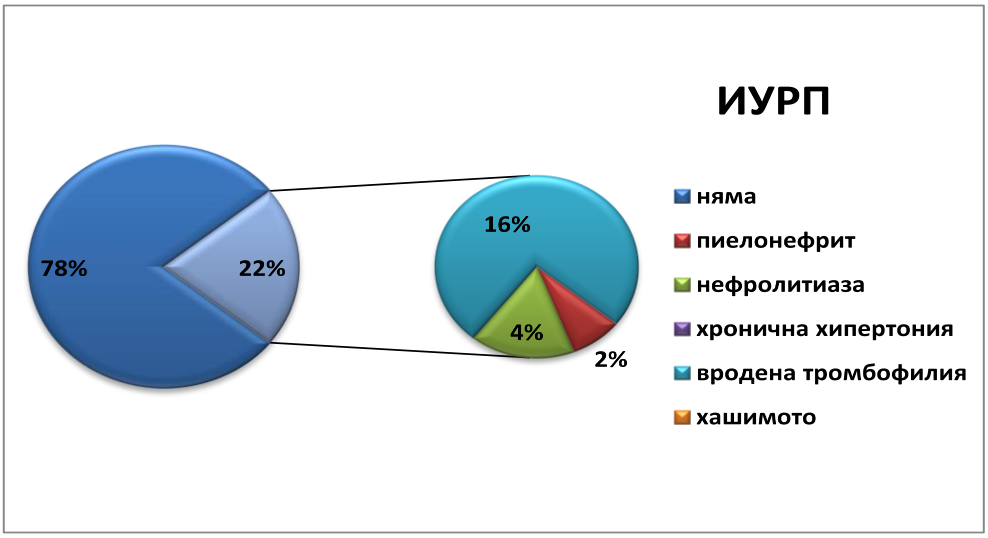
1.1.9. Минали заболявания при пациентките като фактор в изследваните групи

Таблица 13. Минали заболявания при пациентките в изследваните групи

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



Фигура 9. Минали заболявания при пациентки с ИУРП и прееклампсия



Фигура 10. Минали заболявания при пациентките с ИУРП

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

ОБСЪЖДАНЕ: Редица автори посочват по-висок риск при наличие на артериална хипертония за развитие на прееклампсия в сравнение с общата популация. [Barton J. 2008] установява, че жените с хронична хипертония имат 25% честота на присадена прееклампсия. Анализът на получените от нас резултати показва, че в групата на (ИУРП и прееклампсия) с най-висока честота от придружазащи заболявания е артериалната хипертония. В групата с ИУРП в настоящото проучване от придружаващите заболявания с най-висока честота е вродената тромбофилия. [Колева Р. 2005] установява в българската популация мутации в гена на фактор V Leiden в 11.3% от бременните с хабитуални аборти или ИУРП в сравнение с честота от 5.63% в общата популация. [Николова Д. 2003] установява при бременни с изолирана ИУРП честота на протромбинова мутация в 10.7% в сравнение с 3.9% в контролна българска група. Носители на тези мутации са с 2.5-3 пъти по-висок риск за развитие на акушерски усложнения- хабитуални аборти, изолирана ИУРП, прееклампсия, мъртвораждане. Коагулационните разстройства като тромбофилия е рисков фактор за плацентарна дисфукция по литературни данни.

1.1.10. Наличие на отоци при бременните

Таблица 14. Наличие на отоци при пациентките в изследваните групи

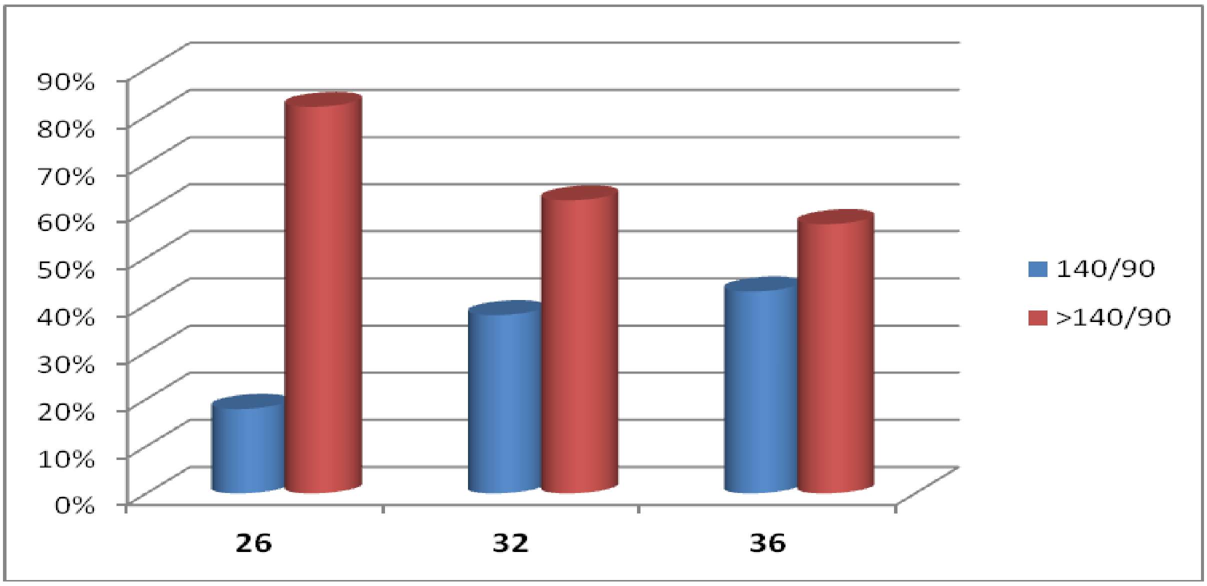
отоци	контрола		ИУРП и прееклампсия		ИУРП		χ^2	*P*
	брой	%	брой	%	брой	%		
не	100	100%	13	15.4%	54	96.4%	120.5	< 0.001
да	0	0%	**71**	**84.5%**	2	3.5%		

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

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

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

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



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

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

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

ОБСЪЖДАНЕ: Нашите резултати показват по-голям брой пациентки с установени високи стойности на кръвното налягане над 140/90 mmHg в по-ранен гестационен срок 26-32 г.с., в сравнение с по-късните гестационни срокове, което е свързано с развитие на тежка прееклампсия при тези пациентки и увеличен риск както за бременните жени, така и за плода.

Определяне на връзката между първи триместър и развитие на прееклампсия е от значение за определяне на прагове на кръвното налягане като част от превантивния персонализиран подход при тези бременни. Пациентки с нормален изход имат систолно кръвно налягане 115-120 mmHg и диастолно 65-75 mmHg в първи триместър. Установена е връзка между диастолно кръвно налягане над 80 mmHg и раждане на ретардирани плодове, и по-висока перинатална заболеваемост, и смъртност. Проучванията посочват, че високото кръвно налягане може да увреди плацентарните съдове и тежестта на хипертонията е преобладаващ рисков фактор за ретардация на плода.

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

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

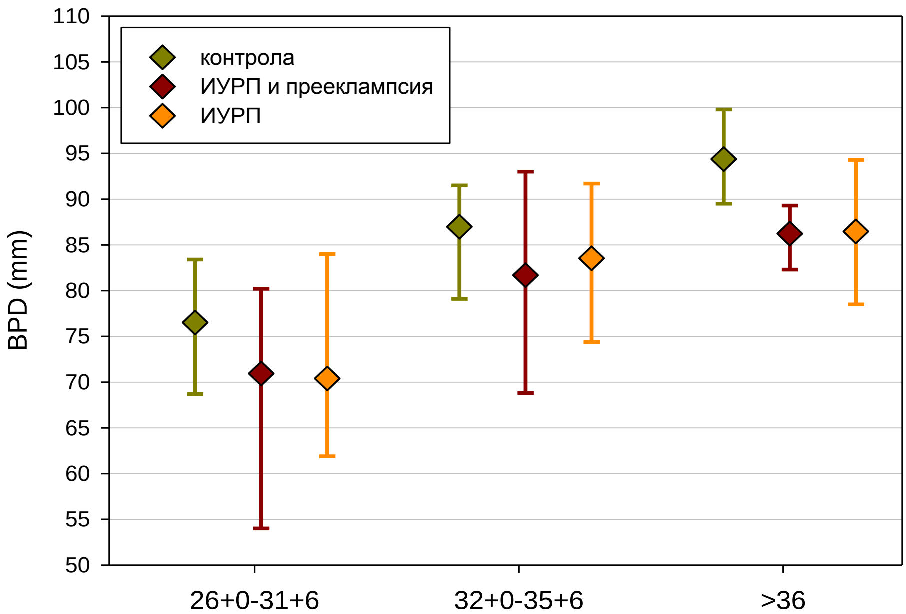
2. Резултати за ехографски показатели в контролната група и двете изследвани групи бременности с ИУРП

2.1. Биометрични показатели в изследваните групи по гестационни седмици

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

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

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

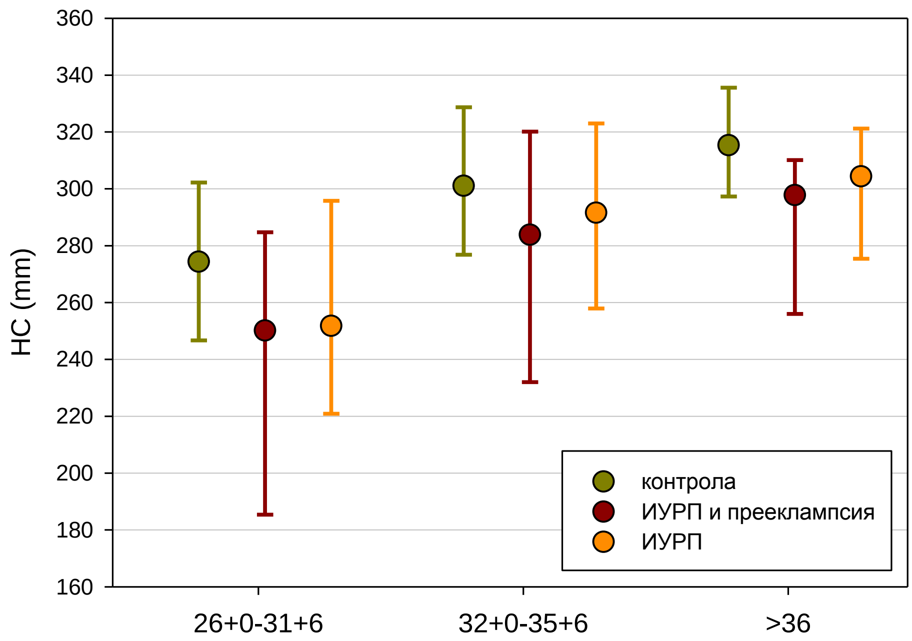


Фигура 12. Средни стойности и граници на вариране на BPD в групите по гестационен срок

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

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

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

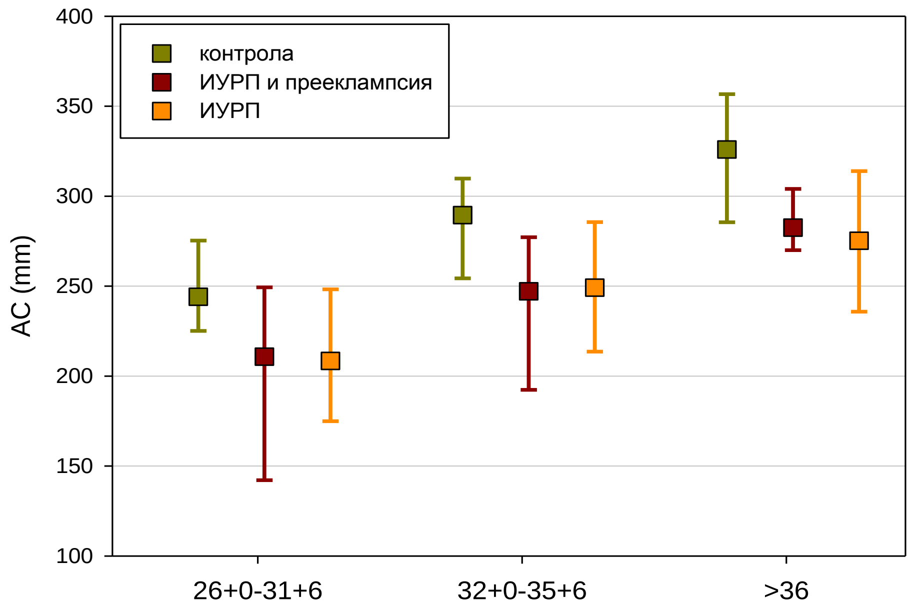


Фигура 13. Средни стойности и граници на вариране на HC /обиколка на главата/ в групите по гестационен срок

На **табл.17** и **фиг. 13** са представени данните за НС /обиколка на главата/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за НС в контролната група за {26+0-31+6 г.с.} е 274.4 мм, в групата (ИУРП и прееклампсия) 247.8 мм, в групата с ИУРП 252 мм. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 300.9 мм, 285.4 мм, 288 мм и за < 36 г.с средните стойности на НС 316.7 мм, 304.1 мм, 303.9 мм. Статистическия анализ ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

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

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

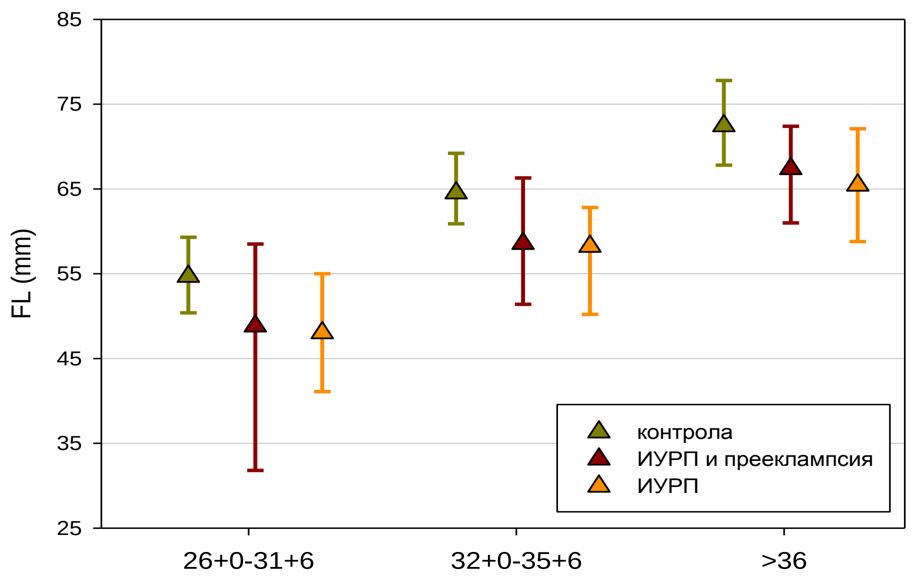


Фигура 14. Средни стойности и граници на вариране на АС /обиколка на корема/ в групите по гестационен срок

На табл.18 и **фиг.14** са представени данните за АС /обиколка на корема/ в групите разделени по гестационни седмици. Средните стойности за АС в контролната група за {26+0-31+6 г.с.} са 246 мм, в групата (ИУРП и прееклампсия) 212.2 мм, в групата с ИУРП 205.7 мм. За {32+0-35+6 г.с.} са съответно 288.3 мм, 246.1 мм, 249.8 мм и за < 36 г.с. средните стойности на АС са 326.4 мм, 278.9 мм, 278.2 мм. Статистическия анализ ANOVA и Крускал-Уолис (*P<=0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационен срок.

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

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

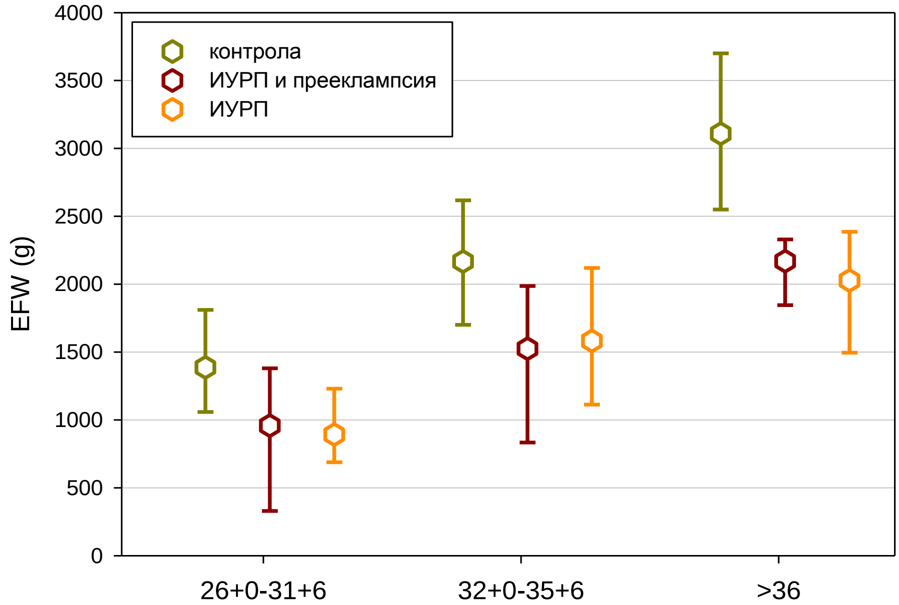


Фигура 15. Средни стойности и граници на вариране на FL /дължина на фемура/ в групите по гестационен срок

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

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

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



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

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

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

Таблица 21. Резултати за AC/абдоминална циркумференция/

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

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

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

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

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

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

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

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

ОБСЪЖДАНЕ: Феталната ретардация (ИУРП) е патологично състояние, при което плодът не може да достигне своя генетично предопределен потенциал на растеж. Въз основа на епигенетичен дефект и хранителна недостатъчност феталният метаболизъм се променя с дългосрочни резултати. Трофобласта е метаболитно активна тъкан, която участва в трансфера, модифициране и поемане на хранителни вещества, произвежда хормони, участва в обмяната на газовете и елиминира вещества. Завършената трансформация на майчините спирални артерии от трофобластната инвазия е критично за физиологичното развитие и функциониране на плацентата. При бременности усложнени с интраутеринна ретардация този механизъм е нарушен и води до плацентарна инсуфициенция с последствие на различна по степен изразена функционална недостатъчност. Хистопатологичните промени- промени в цитотрофобластната пролиферация, трофобластна апоптоза, вилозни некрози с фибринови отлагания, намалена дебелина на трофобластната мембрана и множество инфаркти [Devisme L.et.al.2013]. Намалява доставката на кислород и хранителни вещества за плода и води до увеличено съпротивление на плацентарния кръвоток на майчини и фетални съдове. Ултразвуковата биометрия се оказва критична за поставяне на точна диагноза на ретардация на плода. Американския Колеж по Акушерство и Гинекология (ACOG) дефинира интраутеринна ретардация като плодове с тегло под 10-

ти персентил за съответната гестационна възраст. От всички фетуси с тегло при раждане под $10^{ти}$ персентил, само 40% са с висок риск от перинатална смърт, други 40% са т.нар. малки за гестационната възраст (SGA), но не патологично малки [Visentin S. et al. 2010]. [Proctor L.et al. 2009] посочват, че ехографски измерено EFW под $10^{ти}$ персентил е с чувствителност 89% и специфичност 88% за откриване на ИУРП. Според мета анализ на ехографските измервания AC е най-добрият показател за предвиждане на тегло на плода под $10^{ти}$ персентил [Chang T. et al. 1992]. Няколко проучвания във високо рискови групи посочват чувствитеност на AC между 76% до 94% спрямо чувствителност при измерване на EFW 42% до 87% [Harkness U. et al. 2004]. В проучване на [Baschat A. et al. 2000] посочват, че с най-висока чувствителност за раждане на плод с тегло под $10^{ти}$ персенил е измерване на абдоминалната циркумференция (AC) с чувствителност 98.1%, а чувствителността на EFW е 85.7%. В проучване на [De Jong C. et al. 2000] установяват чувствителностна EFW в 83% и специфичност в 79% за раждане на плод с тегло под $10^{ти}$ персентил.

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

Получените от нас резултати и направеното обсъждане ни дават основание да направим следните **заключения:**

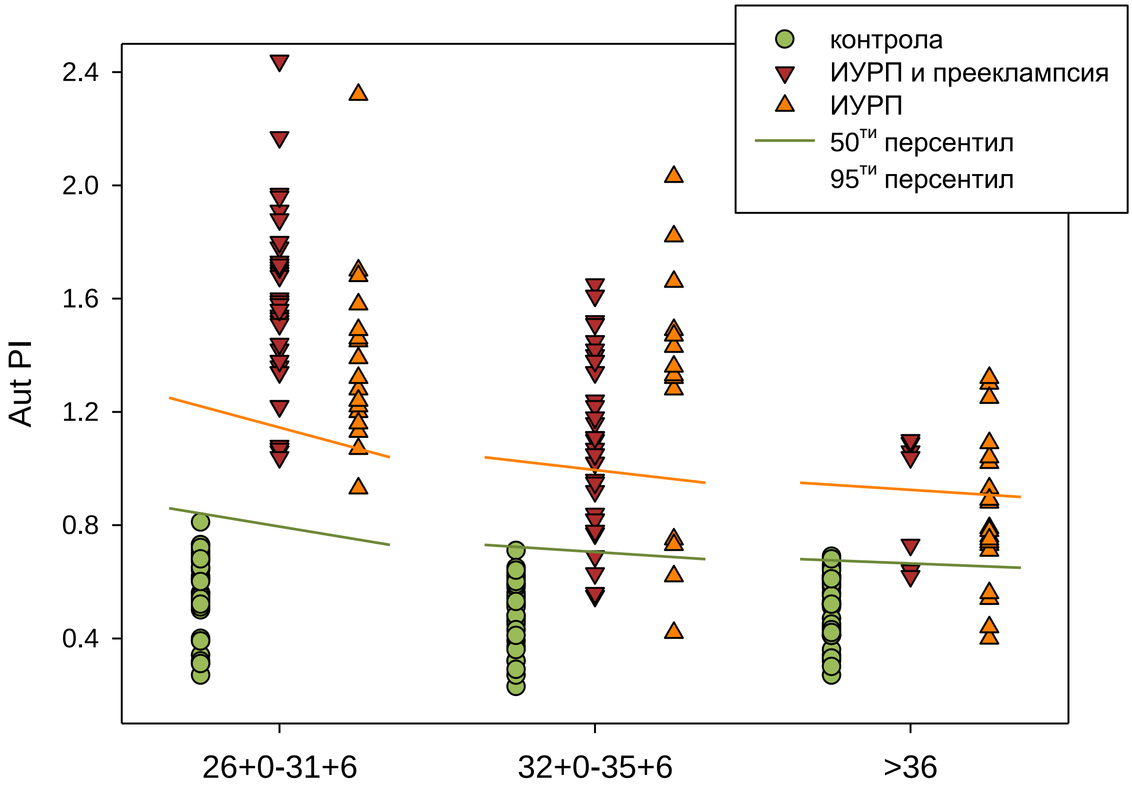
- **От ехографските показатели- AC и EFW, AC има по-висока специфичност от EFW за раждане на плод с тегло под $10^{ти}$ персентил.**

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

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

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

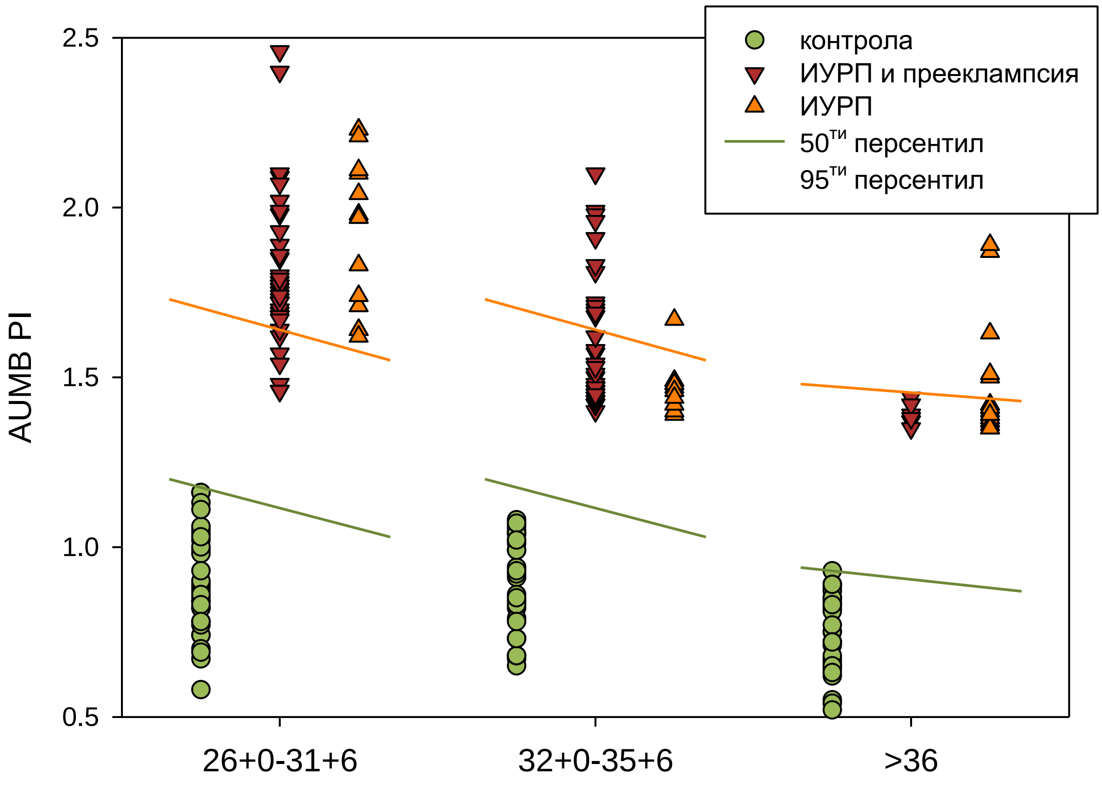
показатели	гестационна седмица	n	контрола	n	ИУРП и прееклампсия (n=84)	n	ИУРП (n=56)	тест статистика	p
AUt PI	**26+0-31+6**	32	**0.56 ± 0.03**	39	**1.57 ± 0.05**	18	**1.38 ± 0.07**	64.5	<0.0001
	32+0-35+6	30	**0.49 ± 0.02**	38	**1.09 ± 0.05**	14	**1.27 ± 0.13**	51.3	<0.0001
	>36	38	**0.51 ± 0.02**	7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



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

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

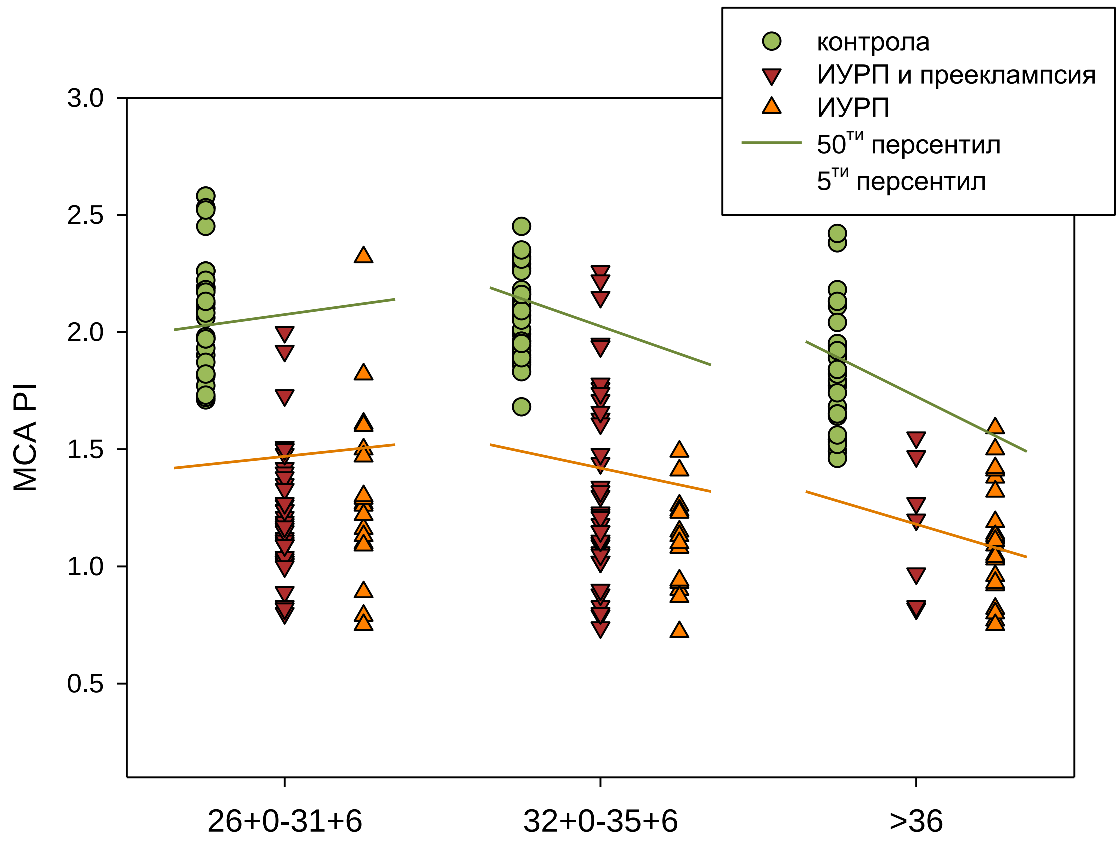
се установява среден PI над 95^{ти} персентил, от 38(45.2%) пациентки в {32+0-35+6 г.с.} среден PI над 95^{ти} персентил се установи при 28(73.7%) и от 7(8.6%) пациентки в {>36 г.с.} при 4(57.1%). В групата на ИУРП от 18(32.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.} при 17(94.4%) се установява среден PI над 95^{ти} персентил, от 14(25%) пациентки в {32+0-35+6 г.с.} при 10(71.4%), в {>36 г.с.} от 24 (42.9%) пациентки при 7(29.2%) се установява среден PI над 95^{ти} персентил. Общия брой със среден PI на AUt над 95^{ти} персентил за групата ИУРП е 103 (73.6%) пациентки. За среден PI на AUt над 95^{ти} персентил установихме специфичност в 83.3%, OR 554, *P<0.0001* за раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил, а при 90^{ти} персентил специфичност в 92.6%, *P<0.0001*.



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

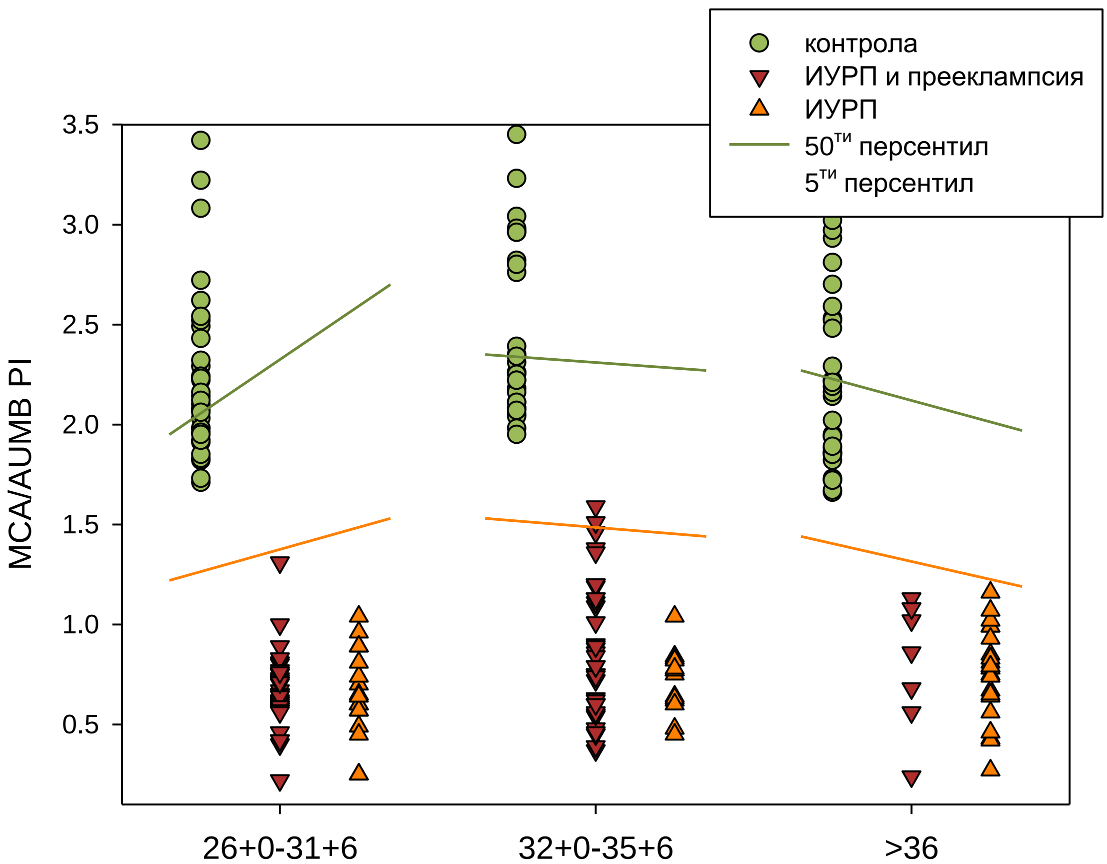
На табл.24 и **фиг.18** са представени данните за Доплер на AUMB /пъпната артерия / в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PI на AUMB за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **0.89** ±0.03, в групата (ИУРП и прееклампсия)

PI **1.89** ±0.09 и за групата на ИУРП **2.09** ±0.10. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **0.89** ± 0.02, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **1.61** ±0.03 и за групата на ИУРП **1.58** ±0.12. За {>36 г.с.} в контролната група PI **0.76** ±0.02, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **1.68** ±0.28 и за групата на ИУРП **1.56** ±0.11. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок.



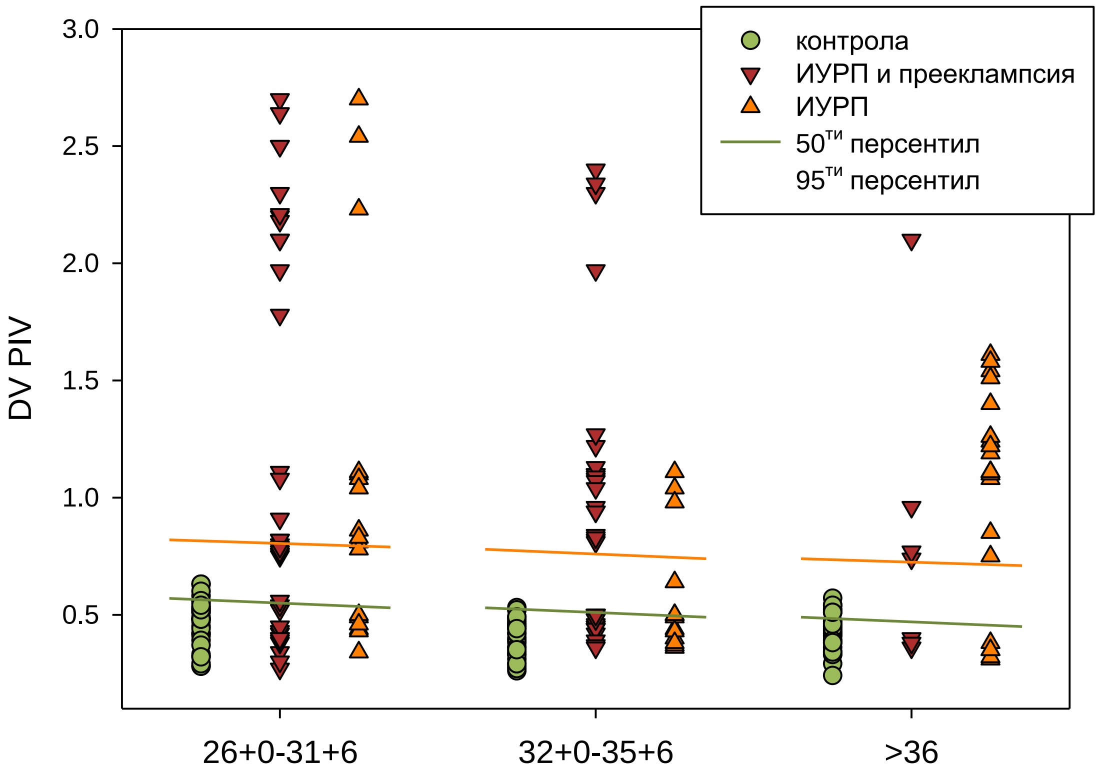
Фигура 19. Корелограма на зависимостта между MCA PI и гестационната седмица (50 ти и 5 ти персентил)

На табл.24 и **фиг.19** са представени данните за Доплер на MCA /средна мозъчна артерия/ в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PI на MCA за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **2.04** ±5.91, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **1.22** ±0.04 и за групата на ИУРП **1.31** ±0.09. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **2.11** ± 0.04, в групата(ИУРП и прееклампсия) PI **1.36** ±0.07 и за групата на ИУРП **1.10** ±0.06. За {>36 г.с.} в контролната група PI **1.86** ±0.05, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **1.16** ±0.11 и за групата на ИУРП **1.11** ±0.05. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В проучването критерия за включване са бременни с ретардация на плода и PI на умбиликалната артерия >95^{ти} персентил за съответната гестационна възраст установихме МСА под 5^{ти} персентил, т.нар brain sparing effect при 124(88.6%) плодове. Установихме за МСА специфичност в 79.4%, OR 868*, P<0.0001* в групите с ИУРП.



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

На табл.24 и **фиг.20** са представени данните за церебро-плацентарното съотношение МСА/AUMB PI в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PI на МСА/ AUMB за {26+0-31+6 г.с.} в контролната група PI **2.23** ±0.07, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **0.66** ±0.03 и за групата на ИУРП **0.65** ±0.05. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PI **2.48** ± 0.08, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **0.87** ±0.06 и за групата на ИУРП **0.72** ±0.04. За {>36 г.с.} в контролната група PI **2.25** ±0.08, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **0.80** ±0.12 и за групата на ИУРП **0.75** ±0.05. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В групите с ИУРП церебро-плацентарно съотношение MCA/AUMB PI <1 на 5$^{\text{ти}}$ персентил установихме при 138(98.6%) от ретардираните плодове. Установихме за церебро-плацентарното съотношение MCA/AUMB <1 по-висока специфичност в 98%, OR 11135, *P<0.001* в групите с ИУРП.



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

На табл.24 и **фиг.21** са представени данните за Доплер на DV /дуктус венозус/ в групите разделени по гестационни седмици и по **персентил.** Данните за PIV на DV за

{26+0-31+6 г.с.} в контролната група PIV **0.47** ±0.02, в групата (ИУРП и прееклампсия) PIV **1.21** ±0.14 и за групата на ИУРП **1.19** ±0.23. За {32+0-35+6 г.с.} в контролната група PIV **0.40** ± 0.01, в групата (ИУРП и прееклампсия) PIV **0.88** ±0.09 и за групата на ИУРП **0.77** ±0.20. За {>36 г.с.} в контролната група PIV **0.43** ±0.01, в групата (ИУРП и прееклампсия) PI **0.82** ±0.23 и за групата на ИУРП **1.07** ±0.11. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.0001)* показва статистически значима разлика между контролната група и групите с ИУРП по гестационнен срок. В групата с (ИУРП и прекламсия) разпределени по гестационен срок от 39(46.2%) плодове в {26+0-31+6 г.с.} при 17(43.6%) установихме PIV на DV над 90^{ти} персентил, от 38(45.2%) плодове в {32+0-35+6 г.с.} PIV на DV над 90^{ти} персентил се установи при 19(50%), и от 7(8.6%) ретардирани плодове в {>36 г.с.} при 4(57.1%) се установи PIV на DV над 90^{ти} персентил. В групата на ИУРП от 18(32.1%) плодове в {26+0-31+6 г.с.} при 12(66.7%) се установява PIV на DV над 90^{ти} персентил, от 14(25%) плодове в {32+0-35+6 г.с.} при 3(21.4%)от ретардираните плодове, в {>36 г.с.} от 24 (42.9%) плодове при 17(70.8%) се установява PIV на DV над 90^{ти} персентил. Общия брой ретардирани плодове със PIV на DV над 90^{ти} персентил е 62 (44.3%).

ОБСЪЖДАНЕ: Бременностите усложнени с ретардация на плода подлежат на продължително ехографско мониториране и функционална оценка на плацентарната и феталната циркулация чрез Доплерово изследване за оценка състоянието на плода. Аномалии в съдовете на плацентата и последващ провал във физиологичната трансформация на спиралните артерии в първи и началото на втори триместър намалява притока на кръв в утероплацентарната единица. Много проучвания посочват връзката между патологичния Доплер на утеринните артерии и развитие на ИУРП [Batlorri E. et al. 2016, Gómez O. et al.2006]. При анализът на нашите резултати установихме среден PI от двете маточни артерии над 95^{ти} персентил за {26+0-31+6 г.с.} и {32+0-35+6 г.с.} в групите с ИУРП. Това се потвърждава и в проучване на [Velauthar L.et al.2014], които установяват, че пулсативен индекс на утеринните артерии над 90 персентил се асоциира с висок риск от раждане на плод с тегло под 10^{ти} персентил и мъртвораждане.

При ретардация на плода с патологичен Доплер на умбиликалната артерия в резултат на прееклампсия или плацентарна недостатъчност се установява хемодинамично преразпределение на кръвния поток и преференциално към мозъка. Дискусията е дали това явление показва по-висок риск от увреждане на мозъка или е защитен механизъм. Много проучвания при ретардирани плодове с патологичен Доплер на MCA показват нарушения в поведенческите и когнигивните функции при тези деца. [Kutuk M. et al. 2016] в своето проучването показва значително намалени таламус, базални ганглии и мост. Тези данни посочват, че ретардацията води до отчетливи мозъчни модели на структурни промени независими от недоносеността, които персистират през първата година от живота и са свързани с конкретни трудности в развитието. Тези плодове показват по-ниски скорове във финните движения, тонуса, адаптивното поведение. Церебро-плацентарното съотношение от пулсативните индекси (PI) на MCA и AUMB отразява феталната хемодинамика при повишена плацентарна резистентност. Ниското церебро-плацентарно съотношение е показател за разпределението на мозъчния кръвоток и е по-добър показател за установяване на феталната адаптация и застрашеност на плода в сравнение с Доплеровото изследване на MCA самостоятелно [Sterne G. et al.2001, Vergani P.et al.2005, Ebbing C. et al.2007].

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

При наличие на патологичен кръвоток в AUMB Доплеровото изследване на венозните съдове на плода дава ценна информация за неговото състояние. Като част от проследяване времевата последователност на събитията, от хипоксемия, ацидемия и смърт при ИУРП в много проучвания се изследва дуктус венозус [Kiserud T. et al. 2006]. В последните години изследването на майчино-феталната циркулация се фокусира предимно в изследване на венозната страна на феталната циркулация [Dahlback C. et al. 2016]. Дуктус венозус играе решаваща роля в регулацията на оксигенираната кръв от плацентата [Fratelli N.et al. 2016]. Анализа на нашите резултати показа високи пулсативни индекси в дуктус венозус при ретардираните плодове над 95-ти персентил за съответната гестационна седмица. Проучванията доказват, че при фетално страдание до 70% от умбиликалния поток благодарение на шънта през дуктус венозус доставя оксигенирана кръв до жизнено важни органи като мозък, сърце, надбъбречни жлези, а чернодробната перфузия се намалява до 30%. Тази промяна в потока на оксигенираната кръв и намаляване на потока към мускули, черва, бъбреци дава възможност на плода да оцелее за дълъг период от време [Belotti M.et al.2007].

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

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

4. Кардиотокографско изследване в контролната група и групите с ИУРП

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

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

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

На табл.25 са посочени данните за кардиотокографското изследваане в групите. Реактивен запис се установи в групата с (ИУРП и прееклампсия) при 2(3.4%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 14 (24.1%) пациентки и в {>36 г.с.} при 6(10.3%) пациентки. В групата ИУРП реактивен запис се установи при 4(7%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 12 (20.7%) пациентки и в {>36 г.с.} при 20(34.5%) пациентки. Нереактивен запис в групата с (ИУРП и прееклампсия) при 37(45.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 24 (29.3%) пациентки и в {>36 г.с.} при 1(1.2%) пациентки. Нереактивен запис в групата ИУРП се установи при 14(17.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 2 (2.4%) пациентки и в {>36 г.с.} при 4(4.9%) пациентки. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) (*P=0.001*) показва статистическа значима разлика между в групите с ИУРП (*P*<0.05).

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

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

На табл.26 са посочени данните за наличие на спонтанни децелерации в кардиотокографското изследване в групите. Децелерации в записа се установи в групата с (ИУРП и прееклампсия) при 14(41.1%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 9(26.5%) пациентки и в {>36 г.с.} при 2(5.9%) пациентки.

В групата ИУРП поява на спонтанни децелерации в записа се установи при 4(11.8%) пациентки в {26+0-31+6 г.с.}, в {32+0-35+6 г.с.} при 3(8.8%) пациентки и в {>36 г.с.} при 2(5.9%) пациентки. Статистически анализ чрез метод хи-квадрат(Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) ($P=0.001$) показва статистическа значима разлика в групите с ИУРП ($P<0.05$).

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

За изпълнение на поставената задача осъществихме рандомизирано, проспективно проучване, обхващащо 140 бременни с ИУРП. От тях с реактивен запис са 58(41.4%) пациентки, нереактивен запис имат 82(58.6%) пациентки. Наличие на децелерации в кардиотокографското изследване се установи при 34(24.3) пациентки. Нормален индекс на околоплодната течност (AFI) над 5 см се установи при 84(60%) пациентки, а патологичен индекс на околоплодната течност под 5 см при 56(40%) пациентки. От Доплеровото изследване с увеличен пулсативен индекс над 95^{ти} персентил са 53(37.8%) пациентки, с липсващ краен диастолен кръвоток на пъпната артерия са 62(44.3%) пациентки, с обратен краен диастолен кръвоток на пъпната артерия са 25(17.9%) пациентки. „Brain sparing" е установен при 114(81.4%) пациентки. Липса на „brain sparing" при 26(18.6%) пациентки. Нормален пулсативен индекс на дуктус венозус е установен при 53(37.8%) пациентки. Увеличен пулсативен индекс на дуктус венозус при 62(44.3%) пациентки, обратна а-вълна на дуктус венозус при 25(17.9%) пациентки. В проучването се установиха 60(42.9%) новородени с асфиксия на плода при раждането. Съставихме две групи по следните критерии- изследвани бяха всички бременни чрез стандартна кардиотокогрофия, ехография и артериален и венозен Доплер и се съпоставиха с резултати на pH и BE mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор след раждането на плода.

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

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

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

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

Сензитивност = **<u>брой истински положителни</u>**

брой истински положителни + брой фалшиво отрицателни

В тази формула, под **истински положителни** са тези случаи, при които съответното изследване (кардиотокография, ехография, артериален и венозен Доплер) **достоверно е отчело наличие на умерена или тежка асфиксия (pH< 7.20/7.10 и BE < -12 mmol/l) на плода.**

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

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

Специфичност = **<u>брой истински отрицателни</u>**

брой истински отрицателни + брой фалшиво положителни

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

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

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

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

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

5.1.1. Резултати на показателите от тестовете при умерена асфиксия

Таблица 27. Нереактивен запис

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

Таблица 28. Децелерации в кардиотокографията

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

Таблица 29. Индекс на околоплодна течност -/AFI/

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

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

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

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

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

Таблица 32. MCA PI< 5-ти персентил „brain sparing”

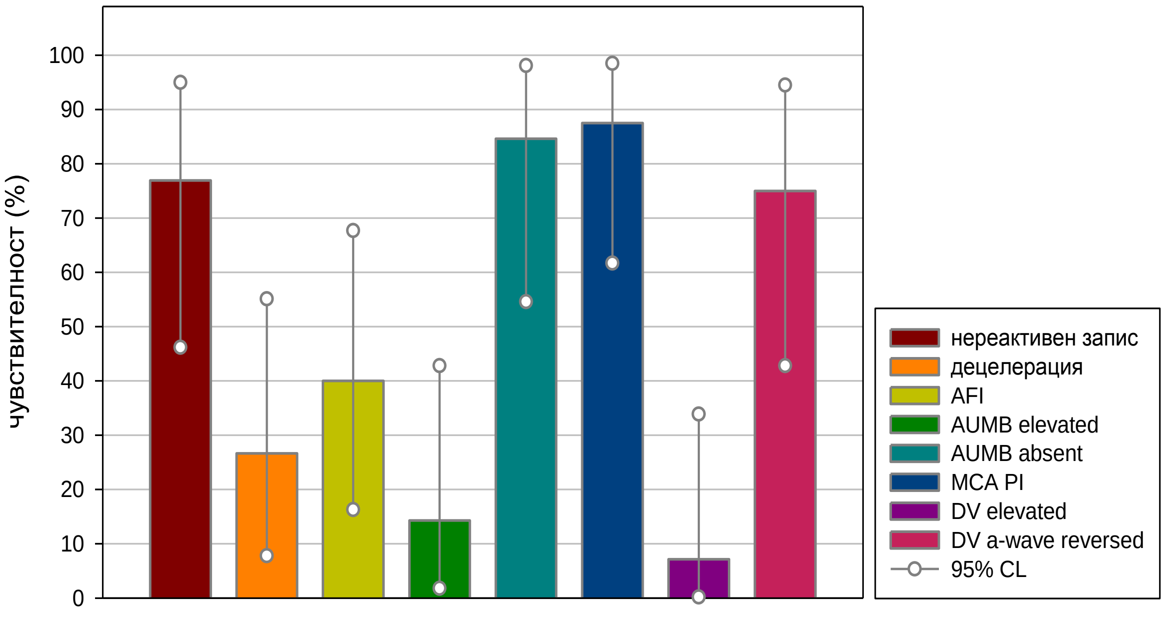
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	87.5	**15.4**	**11.9**	**90.5**	**1.28**	**0.757**
CL1	61.7	9.6	6.6	69.6		
CL2	98.5	23.1	19.1	98.8		

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

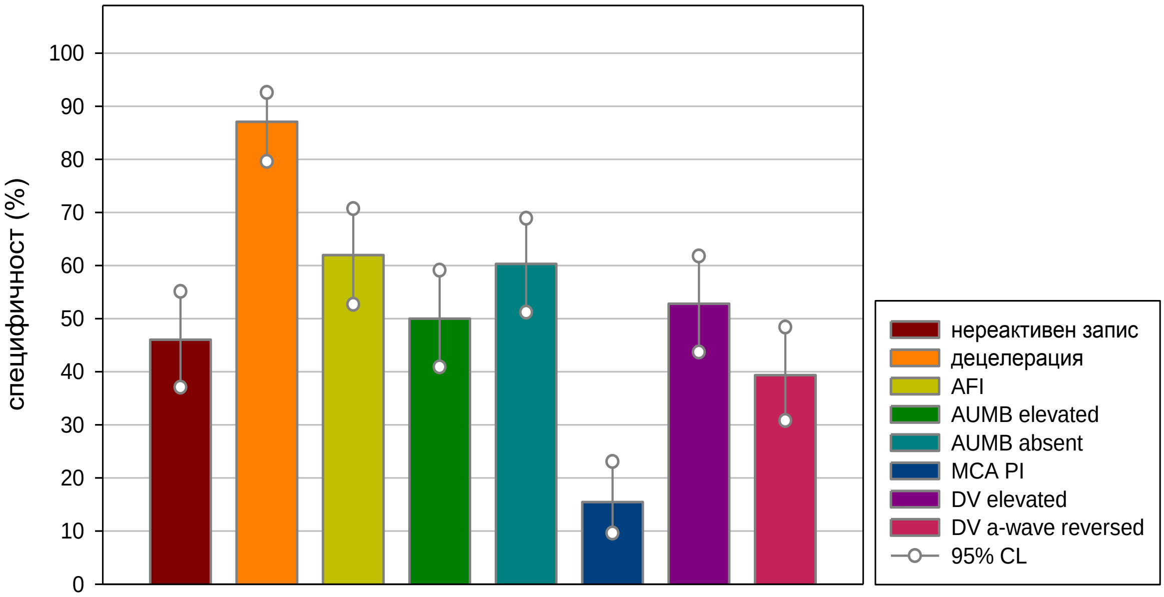
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	7.1	**52.8**	**1.7**	**83.5**	**0.09**	**0.020**
CL1	0.2	43.7	0.04	73.5		
CL2	33.9	61.8	8.9	90.9		

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

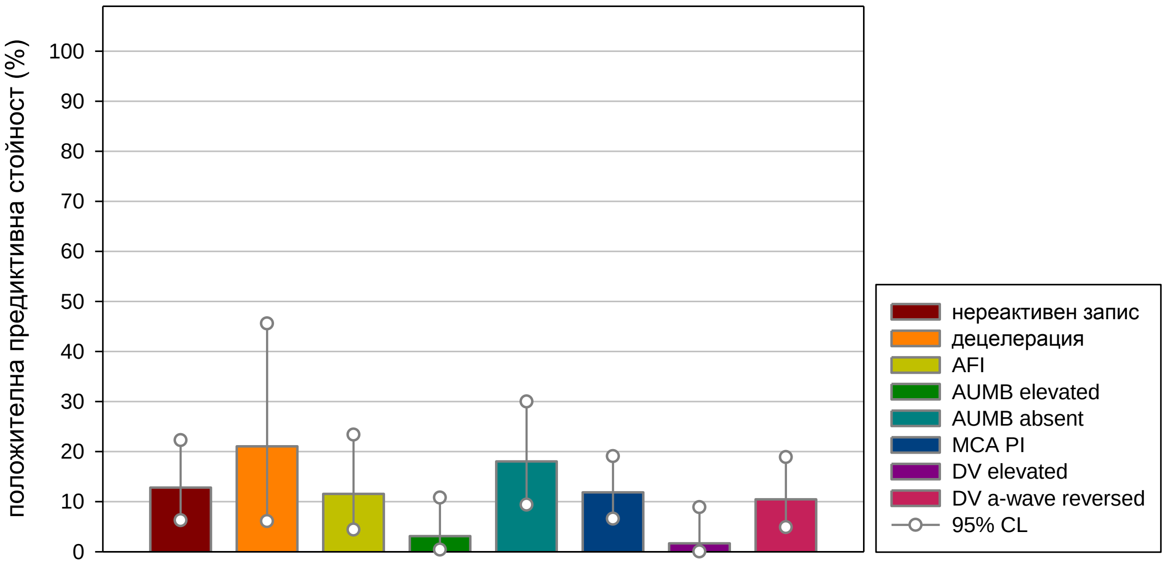
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	75.0	**39.4**	**10.5**	**94.3**	**1.9**	**0.334**
CL1	42.8	30.8	4.9	84.3		
CL2	94.5	48.4	18.9	98.8		



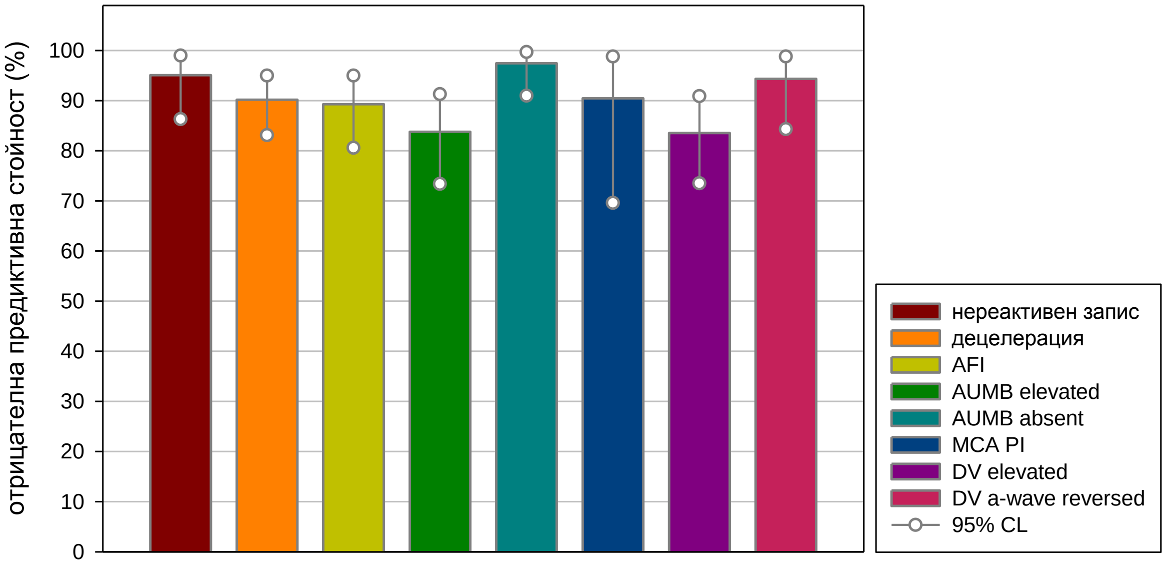
Фигура 22. Сравнение на чувствителността (в %) на показателите от тестовете при умерена асфикция на плода



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



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



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

На табл.27-34 и фиг.22-25 са представени данните от резултатите в проучването в групата с умерена асфиксия на плода- сравнени са показателите от тестовете по чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност /PPV/, отрицателна предиктивна стойност/NPV/ при pH< 7.20 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1 минута след раждането на плода. От общо 140 новородени при 32(22.8%) установихме умерена асфиксия при раждане. С нереактивен запис са 26(81.2%%) пациентки. Наличие на децелерации в кардиотокографията при 6(18.7%). Ехографски измерен индекс на околоплодната течност под 5 см при 9(28.1%) пациентки. Липсващ кръвоток на пъпната артерия имат 29(90.6%) пациентки, а обратен кръвоток на пъпната артерия 3(12.5%) пациентки. Патологична, обратна а-вълна на дуктус венозус се установи при 10(31.3%) пациентки. Липсата на реактивност на записа на тоновете на плода показва чувствителност 76.9%, специфичност 46.0%, положителна предиктивна стойност 12.8%, отрицателна предиктивна стойност 95.1% OR 2.84, *P=0.051.* Наличие на спонтанни децелерации в записа на тоновете на плода показва чувствителност 26.7%, специфичност 87.1%, положителна предиктивна стойност 21.1%, отрицателна предиктивна стойност 90.2% OR 2.45, *P=0.166.* Ехографси измереният индекс на околоплодна течност /AFI/ показва чувствителност 40.0%, специфичност 62.0%, положителна предиктивна стойност 11.5%, отрицателна предиктивна стойност 89.3% OR 1.09, *P=0.882.* От Доплеровите показатели увеличеният пулсативен индекс на пъпната артерия над 95$^{-ти}$ персентил показва чувствителност 14.3%, специфичност 50.0%, положителна предиктивна стойност 3.1%, отрицателна предиктивна стойност 83.8% OR 0.17, *P=0.022.* Липсващия краен диастолен кръвоток на пъпната артерия показва чувствителност 84.6%, специфичност 60.3%, положителна предиктивна стойност 18.0%, отрицателна предиктивна стойност 84.0% OR 0.17, *P=0.022.* PI под 5$^{-ти}$ персентил на MCA, **„brain sparing”** показва чувствителност 87.5%, специфичност 15.4%, положителна предиктивна стойност 11.9%, отрицателна предиктивна стойност 90.5% OR 1.28, *P=0.757.* Увеличеният пулсативен индекс над 95$^{-ти}$ персентил на дуктус венозус показва чувствителност 7.1%, специфичност 52.8%, положителна предиктивна стойност 1.7%, отрицателна предиктивна стойност 83.5% OR 0.09, *P=0.020.* Обратната а-вълна на дуктус венозус венозус показва чувствителност 75.1%, специфичност 39.4%, положителна предиктивна стойност 10.5%, отрицателна предиктивна стойност 94.3% OR 1.9, *P=0.334*

ОБСЪЖДАНЕ: Раждане на плод в асфиксия е свързано с висок риск за неонатална заболеваемост и смъртност. Прееклампсията и плацентарната недостатъчност са най-честите причини водещи до нарушения в растежа и прогресивна промяна в алкално-киселинния статус. В основната си цел тестовете (кардиотокография, ехография, Доплерово изследване) използвани за антенатално наблюдение на състоянието на плода имат за цел своевременното диагностициране на признаците на асфиксия и поведение, с което да се предотврати непоправимо увреждане, и да се подобрят перинаталните резултати при тези новородени. Много от проучванията през последните години сравняват антенаталните тестове използвани за оценка състоянието на ретардираните плодове и целенасочено търсене на най-добрият тест или комбинация от тестове, които много точно да предскажат алкално-киселинното състояние на ретардирания плод след раждане [Baschat A.et al.2005]. Тъй като тези плодове се намират в ситуация на риска от необратими неврологични увреждания или смърт в матката поради продължителната експозиция на плода на хипоксемия и ацидемия. В своето проучване [Игнатов П. 2012] при група бременни изследвани чрез стандартна кардиотокография и сравнени с pH<7.20 от пъпната артерия установява чувствителност в 89% и специфичност в 67%. В проучване на [Baschat A. et al. 2004] при ретардирани плодове в резултат на плацентарна инсуфициенция установява чувствителност в 76% за IVC и висока специфичност в 96% при наличие на обратна а-вълна на дуктус венозус като предиктори за pH<7.20. Посочват комбинация от IVC, обратната а-вълна на дуктус венозус и пулсациите на пъпната вена като най-добри предиктори за pH<7.20 на плода. [Turan S. et al.2007] сравнявайки нон-стрес теста, биофизикален профил, артериален и венозен Доплер в предсказване на алкално-киселинния статус при ретардираните плодове до 32 г.с. установяват, че за pH<7.20 при раждане с най-висока специфичност в 98% са обратната а-вълна на дуктус венозус и пулсациите на пъпната вена установени при Доплеровото изследване. В проучване на [Иванов Б. 2011] при ретардирани плодове сравнява кардиотокография и Доплер на дуктус венозус, и установява специфичност на NST в 87%, а на липсваща и обратна а-вълна на дуктус венозус в 90% за лоши резултати при новородените. Анализът на нашите резултати показа в групата с умерена асфиксия при новородените- pH< 7.20 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 4-6 на 1 минута след раждането на плода с най- висока **специфичност** са наличието на **децелерации 87.1%** в теста, а с **най- висока отрицателна предиктивна стойност** са **липсващия краен диастолен кръвоток на пъпната артерия 97.4**%, **обратната а-вълна на дуктус венозус** в **94.3**% и нереактивност на записа в 95.1%.

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

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

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

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

5.2.1. Резултати на показатели от тестовете при тежка асфиксия

Таблица 35. Нереактивен запис

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

Таблица 36. Децелерации в кардиотокографията

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

Таблица 37. Индекс на околоплодна течност -/AFI/

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

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

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

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

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

Таблица 40. MCA PI< 5-ти персентил „brain sparing”

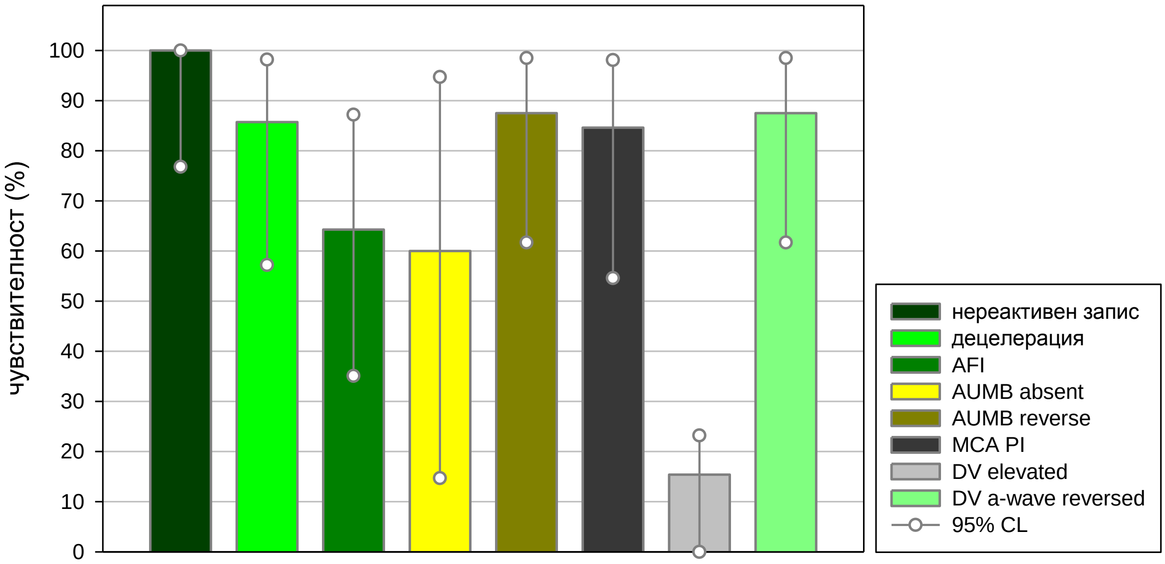
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	84.6	**17.0**	**10.6**	**90.5**	**1.12**	**0.885**
CL1	54.6	10.5	5.4	69.6		
CL2	98.1	25.2	18.1	98.8		

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

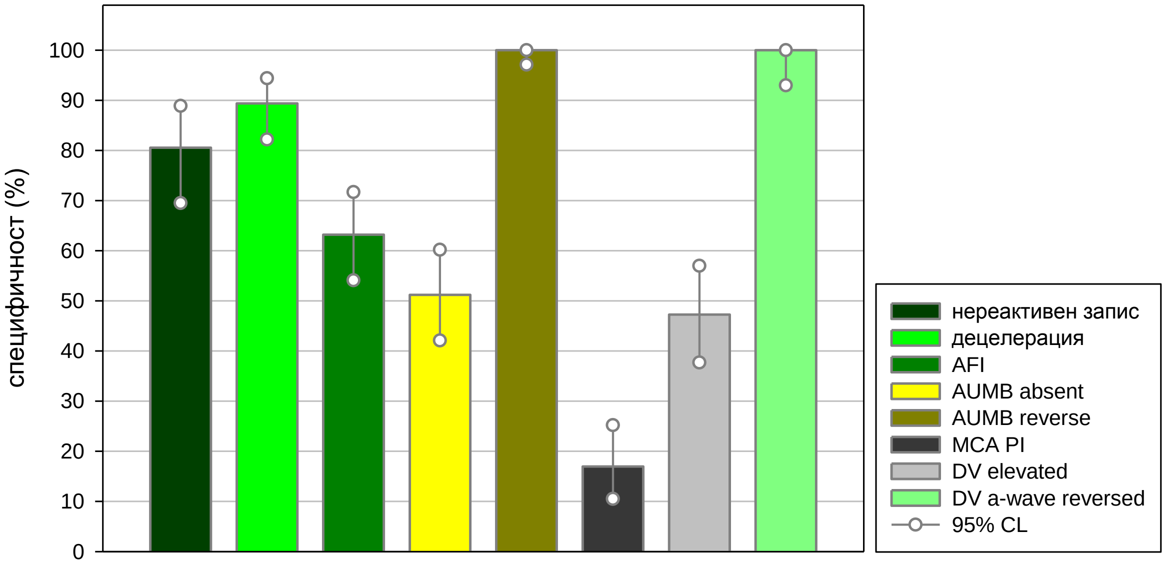
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	15.4	**47.3**	**3.3**	**82.5**	**0.03**	**0.017**
CL1	0.1	37.7	0.03	67.0		
CL2	23.2	57.0	6.2	87.9		

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

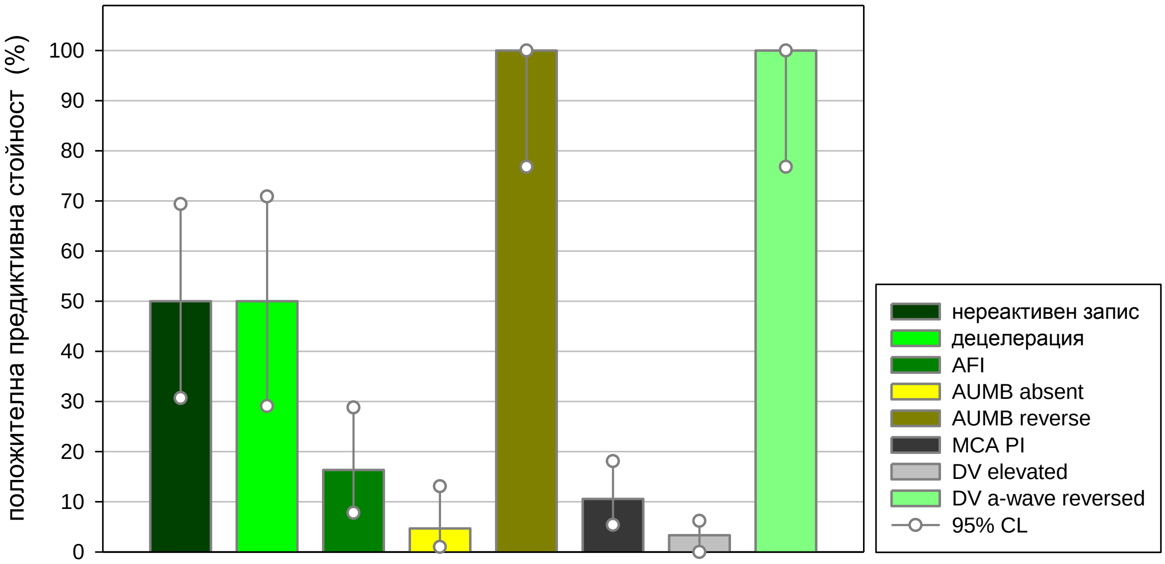
	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	OR	P
	87.5	**100.0**	**100.0**	**96.2**	**597.40**	**0.0001**
CL1	61.7	93.0	76.8	87.0		
CL2	98.5	100.0	100.0	99.5		



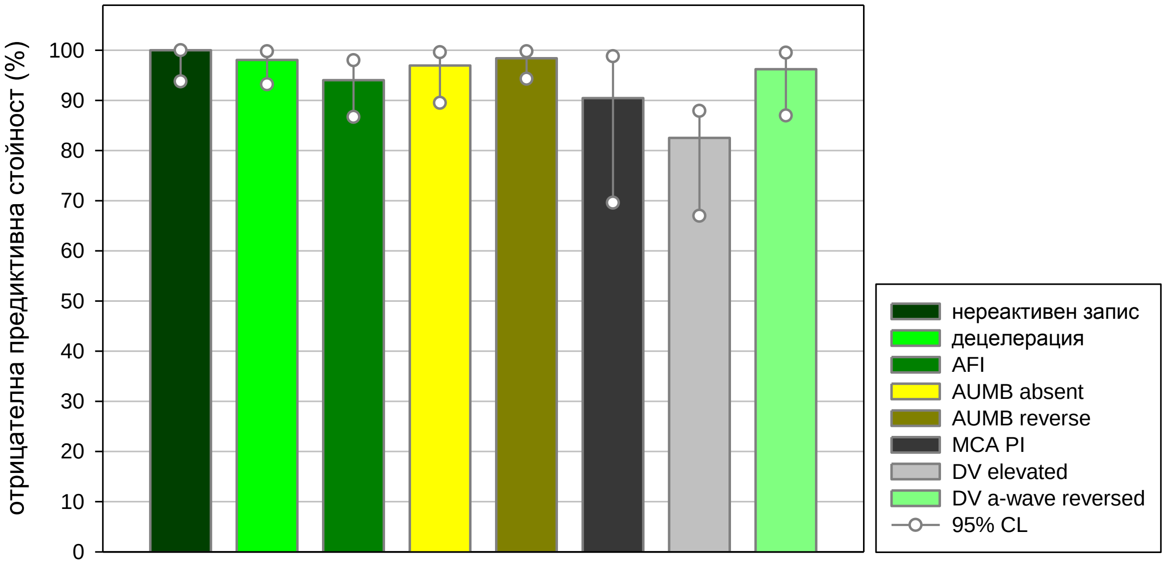
Фигура 26. Сравнение на чувствителността (в %) на показателите от тестовете при тежка асфикция на плода



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



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



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

На табл.35-42 и фиг.26-29 са представени данните от резултатите в проучването в групата с тежка асфиксия на плода- сравнени са показателите от тестовете по чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност /PPV/, отрицателна предиктивна стойност/NPV/ при pH< 7.10 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждането на плода. От общо 140 новородени при 28(20%) установихме тежка асфиксия при раждане. С нереактивен запис са 28(20%) пациентки. Наличие на децелерации в кардиотокографията при 24(85.7%). Ехографски измерен индекс на околоплодната течност под 5 см при 21(75%) пациентки. Липсващ кръвоток на пъпната артерия имат 6(21.4%) пациентки, а обратен кръвоток на пъпната артерия 22(82.1%) пациентки. Патологична, обратна а-вълна на дуктус венозус се установи при 15(53.6%) пациентки. Липсата на реактивност на записа на тоновете на плода показва чувствителност 100%, специфичност 80.6%, положителна предиктивна стойност 50.0%, отрицателна предиктивна стойност 100% OR 117.00, *P=0.001.* Наличие на спонтанни децелерации в записа на тоновете на плода показва чувствителност 85.7%, специфичност 89.4%, положителна предиктивна стойност 50.0%, отрицателна предиктивна стойност 98.1% OR 50.50, *P<0.0001.* Ехографси измереният индекс на околоплодна течност /AFI/ показва чувствителност 64.3%, специфичност 63.2%, положителна предиктивна стойност 16.4%, отрицателна предиктивна стойност 94.0% OR 3.09, *P=0.05.* От Доплеровите показатели липсващия краен диастолен кръвоток на пъпната артерия показва чувствителност 60.0%, специфичност 51.2%, положителна предиктивна стойност 4.7%, отрицателна предиктивна стойност 97.0% OR 1.57, *P=0.626.* Обратния краен диастолен кръвоток на пъпната артерия показва чувствителност 87.5%, специфичност 100%, положителна предиктивна стойност 100%, отрицателна предиктивна стойност 98.4% OR 1432.6, *P<0.0001.* PI под $5^{-ти}$ персентил на MCA, **„brain sparing”** показва чувствителност 84.6%, специфичност 17%, положителна предиктивна стойност 10.6%, отрицателна предиктивна стойност 90.5% OR 1.12, *P=0.885.* Увеличеният пулсативен индекс над $95^{-ти}$ персентил на дуктус венозус показва чувствителност 15.4%, специфичност 47.3%, положителна предиктивна стойност 3.3%, отрицателна предиктивна стойност 82.5% OR 0.03, *P=0.017.* Обратната а-вълна на дуктус венозус венозус показва чувствителност 87.5%, специфичност 100%, положителна предиктивна стойност 100%, отрицателна предиктивна стойност 96.2% OR 597.4, *P=0.0001*

ОБСЪЖДАНЕ: В проучване на [Figueras F. et al. 2003] сравнявайки кардиотокография и Доплер на дуктус венозус при ретардирани плодове спрямо pH<7.10 установявя положителна предиктивна стойност в 29% и 55% на двата ттеста и специфичност в 76% за дуктус венозус. Анализът на нашите резултати показа в групата с тежка асфиксия при новородените- pH< 7.10 и BE < -12 mmol/l от пъпната артерия и Апгар скор 0-3 на 1 минута след раждането на плода с най- висока **специфичност** са обратния краен диастолен кръвоток на пъпната артерия 100% и обратната а-вълна на дуктус венозус в 100%, а с **най- висока отрицателна предиктивна стойност** са **обратния краен диастолен кръвоток на пъпната артерия 98.4**%, наличие на децелерации в кардиотокографията 98.1% и **обратната а-вълна на дуктус венозус** в **96.2**%.

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

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

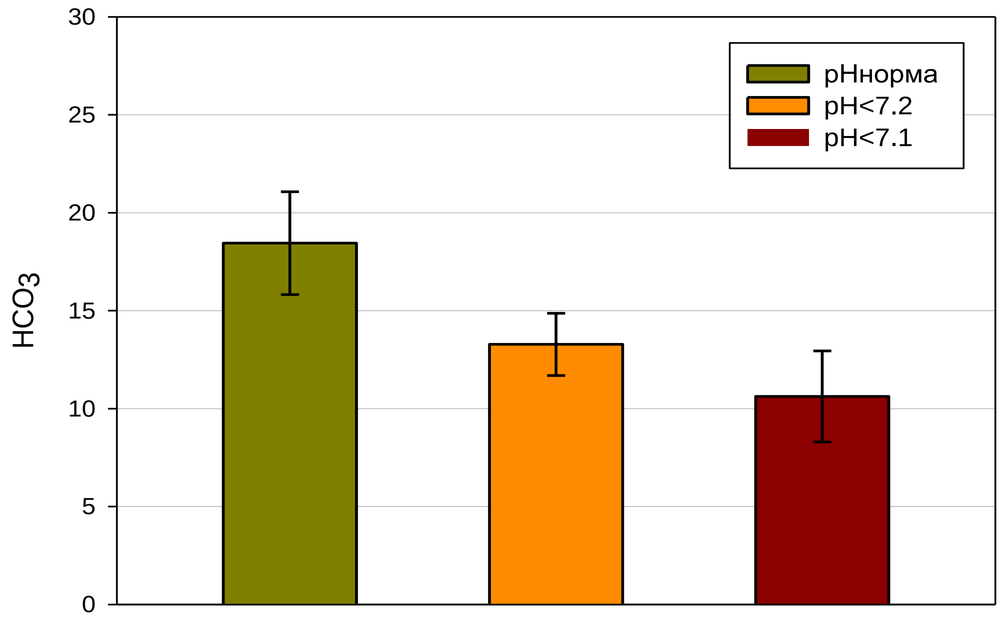
- С най-висока отрицателна предиктивна стойност от показателите от тестовете за наблюдение са **нереактивност на записа** и **наличие на спонтанни децелерации**, **обратния диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратната а-вълна на дуктус венозус от Доплеровото изследване.**

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

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

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

HCO3mmol/l							
HCO_3 mmol/L	n	Min	Max	$\overline{x}$	$s_{\overline{x}}$	SD	Me
pH норма	100	12.9	26.2	**18.4**	0.26	2.6	18.4
pH < 7.20	32	11.3	16.6	**13.3**	0.50	1.6	13.4
pH < 7.10	28	6.4	14.7	**10.6**	0.70	2.3	10.5



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

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

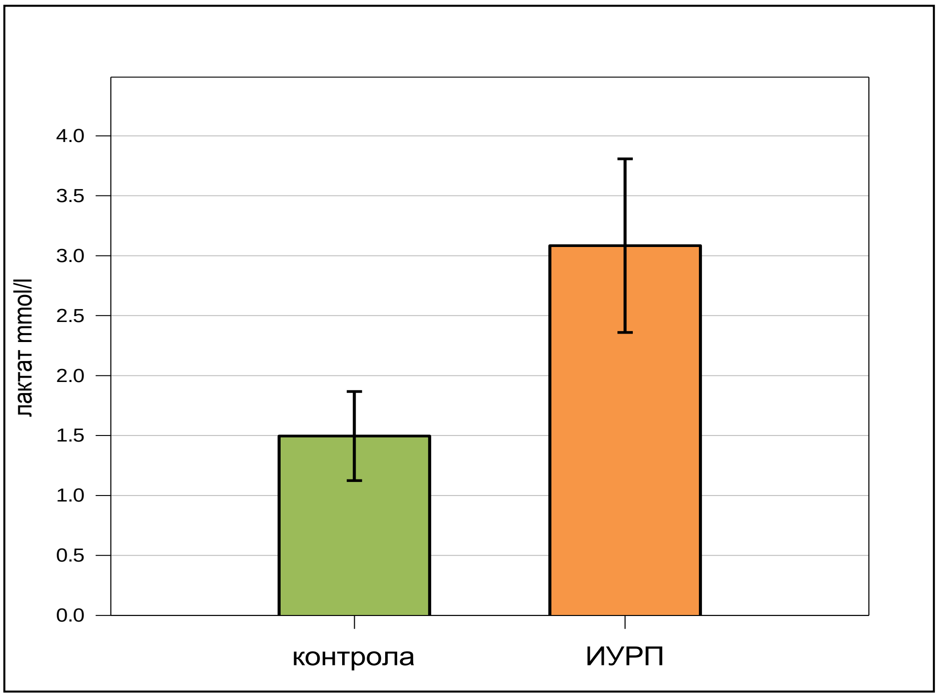
ОБСЪЖДАНЕ: В поддържане на протонния баланс в организма участват фактори, наречени буферни системи. Това са редица съединения с основен(алкален) характер, в клетките и в кръвта, които поддържат нормалната стойност на pH като свързват излишека на протони. Бикарбонатите са едната от двете извънклетъчни буферни субстанции, които свързват излишните (водородни катийони) H^+ и участват в поддържане на постоянно pH на телесните течности. Системата бикарбонати-въглена киселина (HCO^-_3/ $H_2CO^-_3$) отстранява въглеродния двуокис през белите дробове и отделя бикарбонатите през бъбреците. Бикарбонатият буфер има най-висока концентрация около 24 mmo/l [Василев В. 2015]. И определяне на концентрацията в плазмата на новородените дава информация за алкално-киселинното състояние заедно с pH и BE. Намалената концентрация на бикарбонатите в кръвта е показател за тежестта на метаболитната ацидоза, което се потвърждава и от нашите резултати. АКС от пъпната артерия предоставя информация за адекватността на маточно- и фето-плацентарната перфузия, независимо от гестационната възраст и теглото на новороденото.

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

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

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

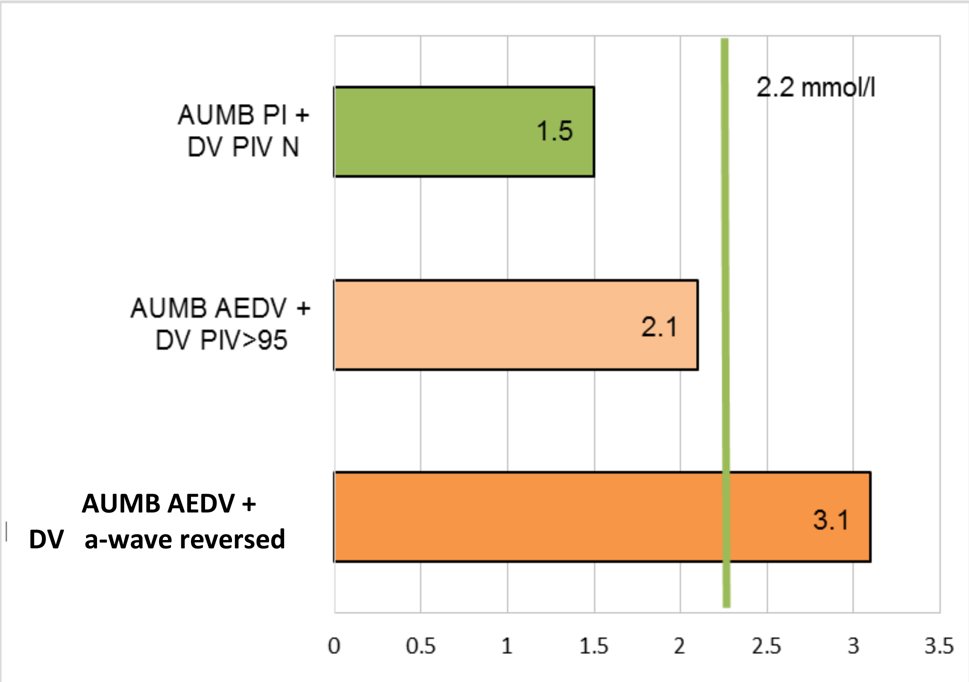
лактат	n	Min	Max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	Median
контрола	49	0.5	2	**1.50**	0.05	0.4	1.6
ИУРП	62	2.3	4.5	**3.08**	0.17	0.7	2.8



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

На **табл.44** и **фиг.31** са представенни данните за лактат в контролната група(здрави) и група с интраутеринна ретардация. В контролната група (здрави новородени)- 49(44.1%) се установиха стойности на кръвен лактат 1.5±0.4 mmol/l, а в групата с интраутеринна ретардация- 62(55.9%) новородени стойностите са 3.08±0.7 mmol/l.

Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.001)* показа статистически значима разлика между контролната група и групата с интраутеринна ретардация.



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

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

ОБСЪЖДАНЕ: В условия на хипоксия пируват дехидрогеназата е блокирана и по този начин се инхибира превръщането на пируват в ацетилкоензим А(ацетил-КоА), с което се блокира цикълът на Кребс и митохондриалното окислително фосфорилиране в клетката. Натрупва се пируват, който при анаеробни условия се метаболизира под действието на ензима лактат дехидрогеназа до лактат и H^+ с образуване на 2 молекули АТФ. Този процес протича в цитоплазмата, при което pH на клетките се понижава. Впоследствие лактатът постъпва в кръвообращението и се стига до лактацидоза [Wiberg N. et al. 2008]. В последните години все повече се развива практика в родилна зала и в неонаталните интензивни отделения стойностите на кръвния лактат да се използват както за критерий за тежест на състоянието на плода, така и за диагноза на асфиксия при раждане [East C. et al. 2015, Chua S. et al. 2014]. В проучване на [Вакрилова Л. 2011] са установени средни стойности на лактат до първия час след раждането от пъпната артерия при здрави новородени 2.72±1.48 mmo/l, а в групата с усложнения средни стойности 3.85±3.77 mmo/l. В настоящото проучване в групата на здравите новородени средните стойности, които установихме са 1.5±0.4 mmol/l, а в групата с интраутеринна ретардация средните стойности на лактат са 3.08±0.7 mmol/l. Различието вероятно се дължи на по-доброто рандомизиране и изследване на лактат в група единствено с ретардирани плодове. Поставихме си задача да потърсим корелация между лактата и Доплеровото изследване при пациентките. Като сформирахме три групи и установихме най-силна корелация в групата на липсващ диастолен кръвоток на пъпната артерия и обратната а-вълна на дуктус венозус с високи средни стойности на лактат при новородените от 3.1 mmo/l. Поради по-стабилното съответствие между нивото на лактат и тежестта на състоянието, по-малко възможности за повлияване от външни фактори като провеждано лечение, смятаме, че кръвния лактат взет от пъпната артерия непосредствено след раждането на ретардиран плод може да се използва като прогностичен фактор за развитие на асфиксия при тези новородени.

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

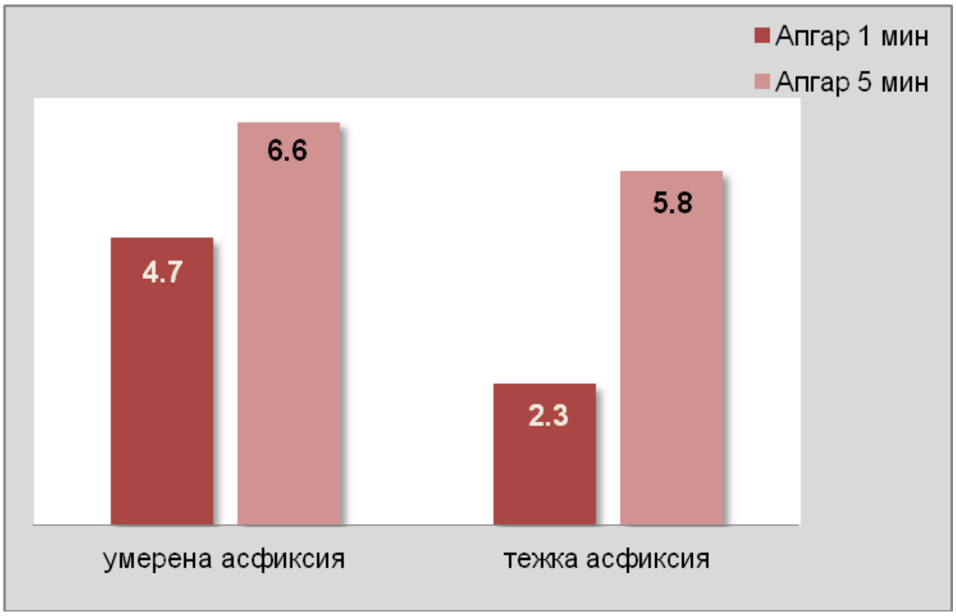
В групите на родените ретардирани плодове с умерена и тежка асфиксия са определени средните стойности за Апгар на 1-ва и 5-та минута.

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

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

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

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



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

На **табл.45 и фиг. 33** представени данни за средните стойности за Апгар скор на 1-ва и 5-та минута в групата на родените плодове с интраутеринна ретардация при умерена асфиксия. Установихме средни стойности за Апгар на 1-ва минута 4.7±0.3, а за Апгар на 5-та минута 6.6±1.4. На **табл.46 и фиг.33** са представени данни за средните стойности за Апгар скор на 1-ва и 5-та минута в групата на родените плодове с интраутеринна ретардация при тежка асфиксия. Установихме средни стойности за Апгар на 1-ва минута 2.3±0.6, а за Апгар на 5-та минута 5.8±1.2. Статистическия анализ Крускал-Уолис (*P<0.001*) показа статистически значима разлика между групите ретардирани плодове с умерена и тежка асфиксия.

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

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

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

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

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

Таблица 47. Резултати при новородените, разпределени по гестационна седмица

ГС	26+0-31+6		32+0-35+6		> 36	
заболявания	**брой**	**%**	**брой**	**%**	**брой**	**%**
КСП						
завършена	**37**	26.4%	**26**	18.6%	0	0%
незавършена	**11**	7.9%	**6**	4.3%	0	0%
няма	**9**	6.4 %	**0**	0%	0	0%
Инт в РЗ	**21**	15%	**4**	2.9%	0	0%
Инт в ИО	**13**	9.3%	**5**	3.6%	0	0%
Сърфактонт						
2 пъти	**24**	17.1%	**5**	3.6%	0	0%
3 пъти	**5**	3.6%	**0**	0%	0	0%
Нсрар	**12**	8.6%	**3**	2.1%	0	0%
Неинв BiPaP	**22**	15.7%	**10**	7.1%	0	0%
Неинв IPPV	**7**	5%	**4**	2.9%	0	0%
Неинв IMV	**15**	10.7%	**5**	3.5%	0	0%
Кофеинов цитрат	**21**	15%	**3**	2.1%	0	0%
NO	**2**	1.4%	**0**	0%	0	0%
О2 терапия	**15**	10.7%	**34**	24.3%	0	0%
ретинопатия	**7**	5%	**4**	2.9%	0	0%
нек	**3**	2.1%	**0**	0%	0	0%
починали	**13**	8.6%	**0**	0%	0	0%

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

При анализа на получените резултати се установява по гестационна седмица в {26+031+6г.с}завършена кортикостероидна профилактика при 37(26.4%)новородени, незавършена при 11(7.9%) и няма при 9(6.4%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} завършена кортикостероидна профилактика при 26(18.6%), незавършена при 6(4.3%) новородени. Интубация в родилна зала в {26+0-31+6 г.с.} при 21(15%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 4(2.9%) новородени. Интубация в неонатално интензивно отделение в {26+0-31+6 г.с.} при 13(9.3%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} при 5(3.6%) новородени. От реанимационните мероприятия в интензивно неонатално отделение приложение на сърфактант 2 пъти е извършено в {26+0-31+6 г.с.} при 24(17.1%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} при 5(3.6%). Сърфактант интратрахиална апликация 3 пъти в {26+0-31+6 г.с.} при 5(3.6%) новородени. От видовете режими на неинвазивна вентилация използване на продължително позитивно въздушно налягане (CPAP) в {26+0-31+6 г.с.} е извършено при 12(8.6%) новородени, а в {32+0-35+6 г.с.} при 3(2.1%) новородени. Използване на Bi-ниво на позитивно въздушно налягане(BiPaP) в {26+0-31+6 г.с.} при 22(15.7%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 10(7.1%). Вентилация с променливо позитивно налягане(IPPV) е приложена в {26+0-31+6 г.с.} при 7(5%) новородени, в {32+0-35+6 г.с.} при 4(2.9%). Неинвазивна маскова вентилация(IMV) в {26+0-31+6 г.с.} е приложена при 15(10.7%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 5(3.5%) новородени. Кофеинов цитрат е използван в {26+0-31+6 г.с.} при 21(15%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 3(2.1%) новородени. Инхалаторен азотен окис (NO) е приложен в {26+0-31+6 г.с.} при 2(1.4%) новородени. Кислородотерапия е проведена в {26+0-31+6 г.с.} при 15(10.7%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 34(24.3%) новородени. От перинатална заболеваемост ретинопатия в {26+0-31+6 г.с.} е установена при 7(5%) новородени и {32+0-35+6 г.с} при 4(2.9%) новородени. Некротизиращ ентероколит (нек) се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 3(2.1%) новородени. Починалите новородени са 13(9.3%), от тях 13(9.3%) в {26+0-31+6 г.с.}.

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

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

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

ОБСЪЖДАНЕ: Ретардираните плодове са изложени на риск от интраутеринна смърт, висок риск от перинатална заболеваемост и смъртност, късни усложнения при новороденото [Cosmi E.et al. 2008]. Активното акушерско поведение включва кортикостероидната профилактика преди 34 г.с., която е в основата на подобрената преживяемост и намира все по-широко приложение до 70% [Zeitlin J. et al. 2010, Вакрилова Л. 2011]. В настоящото проучване се установяват по-слаби резултати, кортикостероидна профилактика е проведена в 45% от новородените. Този по-нисък процент вероятно е свързан с липсата на възможност за извършване на кортикостероидна профилактика поради наличие на сериозни индикации от майката или плода за спешно родоразрешение.

Необходимост от спешна интубация и апаратна вентилация отразява невъзможността на новороденото да поддържа адекватно дишане и в голяма степен корелира с тежест на състоянието и повишения риск от смърт и усложнения. Нашите резултати показват в 15% интубации в родилна зала за ретардираните плодове под 32 г.с. и тегло под 1500 грама. В проучване на [Вакрилова Л. 2011] интубация в родилна зала е проведена при над 61% от новородените. Установява, че при деца с лош изход интубациите в родилна зала са увеличени над 3 пъти при децата с усложнения(72.9%) и над 4(81.9%) пъти при починалите.

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

Ретинопатията при новородените е поставена в групата на ”голяма неонатална заболеваемост” поради лошата си прогноза за тези децата след раждане. Тя е заболяване на съдовата мрежа на незрялата ретина и е пряко зависима от гестационната възраст. Всички новородени преживели 28 дни и с гестационна седмица <32 г.с. подлежат на скрининг за ретинопатия на недоносеното, след приет в клиниката по Неонатология протокол от 1998 година. Васкуларизация на ретината започва в 18 г.с от центъра към периферията на ретината, като обхваща последователно I зона до 24 г.с, II зона до 33 г.с. и III зона до термин. Нарушенията във васкуларизацията води до развитие на ретинопатия на новороденото. Тя остава най-честата причина за слепота в детска възраст. С благоприятна прогноза са I и II степен, при III степен се извършва лазер-, криотерапия, но с повишен риск за зрителни нарушения. При IV степен ретинопатия усложненията са частична или пълна загуба на зрение и с минимална възможност за оперативна корекция. В настоящото проучване ретинопатия на недоносеното е установена в 7.9%. В проучване на [Вакрилова Л. 2011] общата честота е 12.1%.

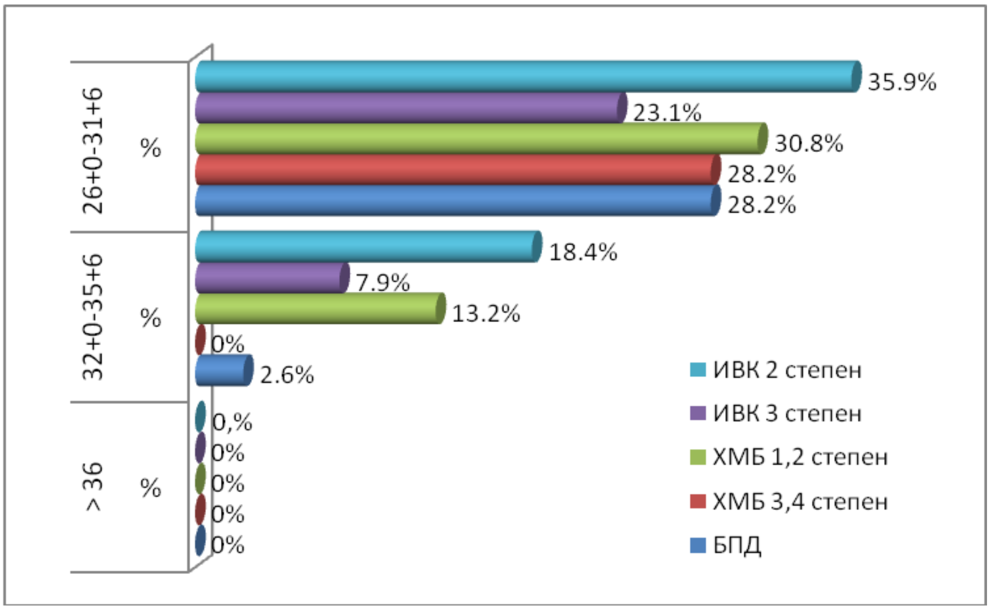
В проучване на [Rigano S. et al. 2006] установяват при ретардирани плодове с патологичен Доплер и раждане преди 34 г.с. по продължителен престой в интензивно отделение. В проучване на [Вакрилова Л. 2011] при новородените с усложнения престоят е два пъти по-дълъг в сравнение със здравите новородени. Средният престой е 65 дни, в настоящото проучване в групите с ИУРП средния престой е 53 дни, свързано с установената ретардация и родоразрешение в по-малък гестационен срок и необходимост от продължителни перинатални грижи.

В проучване на [Hartung J. et al. 2005] при ретардирани плодове с липсващ или обратен кръвоток на пъпната артерия е установен висок риск за некротизиращ ентероколит. Некротизиращ ентероколит при ретардираните плодове се приема за ранни усложнения след раждане. Честотата на некротизиращия ентероколит в настоящото проучване е ниска 2.1%. В проучване на [Вакрилова Л. 2011] честотата е също ниска 3.1%. Авторът споделя за прилагане в клиниката по Неонатология на подход за ранно започване на ”трофично хранене” с кърма при най-малките и болни недоносени, което заедно с провежданата антибиотична терапия да намали честотата на некротизиращия ентероколит при раждане.

В своето проучване [Cosmi E. et al. 2009] сравнява групи с интраутеринна ретардация при нормотензивни бременни и интраутеринна ретардация при бременни с прееклампсия по отношение на перинатални резултати и установява, че прееклампсията оказва по-значимо влияние върху неонаталната заболеваемост и смъртност. Посочват късните Доплерови промени и гестационната възраст за най-значими фактори, които определят неонаталната заболеваемост и смъртност при плода. [Schwarze A. et al. 2005] установяват строга асоциация между патологичния Доплер и гестационната възраст с перинаталната и неонаталната смъртност. В настоящото проучване честотата на починалите е 9.3% и е по-голяма при ретардираните плодове в групата бременни с прееклампсия.

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

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



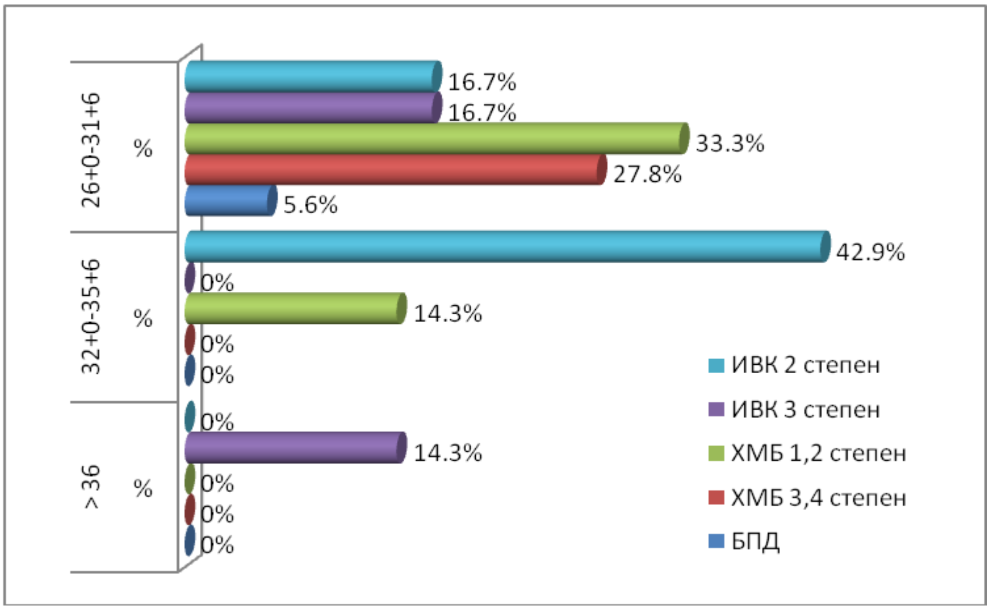
Фигура 34. Неонатална заболеваемост в групата ИУРП и прееклампсия

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

новородени. Развитие на бронхо-пулмонална дисплазия (БПД) се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 11(28.2%) новородени и в {32+0-35+6 г.с.} при 1(2.6%) новородено.

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

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



Фигура 35. Неонатална заболеваемост в групата ИУРП

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

{26+0-31+6 г.с.} при 5(27.8%) новородени. Бронхо-пулмонална дисплазия се установи в {26+0-31+6 г.с.} при 1(5.6%) новородено.

ОБСЪЖДАНЕ: ИУРП е свързана с повишен риск от респираторен дистрес, бронхо-пулмонална дисплазия и интравентрикуларни кръвоизливи [Brodski J. et al. 2007]

Бронхо-пулмоналната дисплазия, тежката степен на мозъчно увреждане и ретинопатия на недоносеното се обединяват в термина ”голяма неонатална заболеваемост” поради свързаната с тях лоша прогноза за развитие след раждане. За бронхо-пулмоналната дисплазия (БПД) е установена зависимост с по-ниска гестационна възраст и тегло при раждане. Представлява хронична белодробна болест, развиваща се при новородени лекувани с апаратна вентилация през първата седмица постнатално. Рискови фактори са белодробната незрялост, баротравма, кислородна токсичност, инфекция, хиперхидратация. За диагноза се използва приета с консенсус дефиниция- кислородозависимост на 28 дни [Ehrenkranz R et al. 2005]. При 15% от децата с бронхо-пулмонална дисплазия настъпва летален изход. В останалите случаи се наблюдава постепенно подобряване на клиничните симптоми и до 2 годишна възраст белодробната функция се нормализира [Kugelman A. et al. 2011]. В проучване на [Zeitlin J. et al. 2010] честотата на БПД е между 9.5% и 25.5%, средна(15.8%). В проучване на [Вакрилова Л. 2011] честотата на БПД е 13.6% и средна гестационна възраст на децата с тежка БПД 27 г.с. В настоящото проучване честотата на БПД е 9.3% и средна гестационна възраст е 28 г.с. съизмерима и с тази на горепосочените автори.

Мозъчните увреждания в неоналния период са водеща причина за трайните и сериозни неврологични нарушения в ранното детство- когнитивни нарушения, епилепсия, детска церебрална парализа. Диагнозата се поставя чрез трансфонтанелна ехография, а при починалите новородени окончателно при аутопсия. С висок риск от трайни неврологични последици се приемат ИВК III- IV степен. При III степен се наблюдава вентрикулна дилатация, която в малък брой от случаите прогресира до постккръвоизливна хидроцефалия. При IV степен се установява поренцефална киста или кисти, свързани с вентрикулите и асиметрична вентрикулна дилатация [Вакрилова Л. 2011]. Най-честите рискови фактори са недоносеност, ниско тегло при раждане, ацидоза, перинатална асфиксия, промени в артериалното кръвно налягане. В проучване на [Stoll B.et al. 2010] се установява честота на тежки мозъчни увреждания в 21%. В проучване на [Вакрилова Л. 2011] честотата на тежките ИВК е 19.4%. В настоящото проучване тази честота е 12.1%.

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

- **В групата ИУРП и прееклампсия има по-висока честота на неонатална заболеваемост- интравентрикуларен кръвоизлив, хиелинно-мембранна болест 3,4 степен, бронхопулмонална дисплазия и смъртност**

- **В групата ИУРП и прееклампсия има по-висока честота на интубация в родилна зала, дихателна реанимация и престой в болница**

- **По-малката гестационна възраст и по-ниското тегло се асоциира с тежка неонатална заболеваемост и смъртност при бременности, усложнени с ИУРП**

7. АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИУРП

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

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

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

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

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

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

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

VI. ИЗВОДИ

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

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

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

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

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

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

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

VII . ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1) С научно- теоретичен характер:

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

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

2) С научно-приложен характер:

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

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

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

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

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

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

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

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

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

УЧАСТИЕ В КОНГРЕСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

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

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

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

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