



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

IRISA ZĪLE

IEDZIMTO ANOMĀLIJU BIEŽUMA
UN AR TO SAISTĪTO FAKTORU
EPIDEMIOLOĢISKĀ ANALĪZE
LATVIJĀ

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – sabiedrības veselība
un epidemioloģija

Rīga, 2013

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedrā

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr. med., asociētā profesore **Anita Villeruša**,
Rīgas Stradiņa universitāte

Oficiālie recenzenti

Dr. med., profesors **Ģirts Briģis**,
RSU Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

Profesors **Juris Krūmiņš**, Latvijas Universitāte,
LZP eksperts demogrāfijā

Profesors **Apolinaras Zaborskis**, Lietuvas Veselības Zinātņu
universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2013. gada 8. aprīlī plkst. 17.00 Rīgas Stradiņa universitātes Teorētiskās medicīnas Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu



Teorētiskās medicīnas disciplīnu promocijas padomes priekšsēdētājs
Dr. habil. med., profesors **Jānis Vētra**

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. habil. med., profesore **Līga Aberberga-Augškalne**

SATURS

1. Ievads	5
Promocijas darba mērķis	7
Promocijas darba uzdevumi, hipotēzes	8
Darba zinātniskā novitāte	9
Darba praktiskā nozīmība /lietderība	10
Promocijas darba apjoms un struktūra	11
2. Materiāls un metodes	11
2.1. Datu atlase	11
2.2. Aprēķināto izplatības un mirstības rādītāju definīcijas	15
2.3. Datu statistiskā analīze	16
3. Rezultāti	17
3.1. Iedzimto anomāliju prevalence dzīvi dzimušajiem un tās izmaiņas laika periodā no 2000. līdz 2010. gadam	17
3.2. Iedzimto anomāliju izplatība dzīvi dzimušajiem pēc mātes vecuma	19
3.3. Mirstība no iedzimtām anomālijām un tās izmaiņas laika periodā no 2000. līdz 2010. gadam	20
3.4. Iedzimto anomāliju sakarības ar antenatālās aprūpes, mātes un jaundzimušo veselību raksturojošiem faktoriem	22
3.5. Daudzfaktoru analīzes rezultāti saistībā ar iedzimto anomāliju iespējamību jaundzimušajiem	25
3.6. Kopējās iedzimto anomāliju sakarības ar atsevišķām mātes slimībām	28
3.7. Atsevišķu mātes slimību sakarības ar noteiktām iedzimto anomāliju diagnožu grupām	29
3.8. Iedzimto anomāliju prenatalās diagnostikas novērtējums pamatojoties uz BKUS pacientu medicīnas vēsturu datiem	30
3.8.1. Iedzimto anomāliju reģistrācijas aptvere dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs saistībā ar stacionārā ārstēto pacientu datiem	32

3.9. Iedzimto anomāliju reģistrācijas aptvere dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs saistībā ar Iedzimto anomāliju reģistra datiem	33
4. Diskusija	34
5. Secinājumi	39
Promocijas darbā izvirzīto hipotēžu apstiprinājums	41
6. Praktiskās rekomendācijas	42
Izmantotā literatūra	44
Publikācijas un tēzes par darba tēmu	47

IEVADS

Iedzimtās anomālījas jaundzimušajiem ir viena no nozīmīgām sabiedrības veselības problēmām ne tikai Latvijā, bet arī visā pasaulē, jo tām ir vadošā loma perinatālajā un zīdaiņu saslimstībā, kā arī mirstībā (1-5). Tās vidēji sastopamas 2 - 3% no visiem dzīvi dzimušajiem bērniem (5-9), lai gan literatūrā tiek minēti arī no 3 - 5% (4,10-12). Iedzimtās anomālījas, kropļības un patoloģijas tiek definētas kā fiziski (funkcionāli un/vai strukturāli) defekti bērniem dzimšanas brīdī, kurus izraisa gan ģenētiskie, gan dažādas citas izcelsmes faktori, un kuras var atklāt pirmsdzemdību, dzemdību laikā, vai pēcdzemdību periodā (2-4,8).

Latvijā 2011. gadā 24,2% iedzimtās anomālījas bija par iemeslu zīdaiņu nāvei (13). Salīdzinot 2008. un 2009. gada mirstības rādītājus Latvijā, izmantojot Pasaules veselības organizācijas datu bāzi (HFA-MDB), mirstība no iedzimtām anomālījām zīdaiņiem vecumā līdz gadam pieaugusi 1,2 reizes (attiecīgi 187,27 uz 100 000 dzīvi dzimušiem – 2008. gadā un 221,17/100 000 – 2009. gadā). Kā arī zīdaiņu mirstības rādītājs vidēji 1,2 - 1,4 reizes pārsniedz vidējo Eiropas reģiona rādītāju (attiecīgi 152,15/100 000 un 149,25/100 000). 2010. gadā mirstība no iedzimtām anomālījām zīdaiņiem samazinājusies – 121,08/100 000 (14).

Bērna veselība ir ciešā saistībā ar mātes veselības aprūpi, kas ietver arī reproduktīvo un perinatālo veselību (1,3). Latvijā jau 2008. gadā mātes un bērna veselības aprūpe tika noteikta kā viena no prioritātēm Veselības ministrijai, kas tika apstiprināts arī Ārstniecības likumā. Jaunā kārtība atviegloja iespēju nokļūt pie tiešās pieejamības speciālista – ginekologa, lai veiktu profilaktisko apskati. Minētās izmaiņas likumdošanā varētu palīdzēt savlaicīgāk atklāt dažādas saslimšanas, līdz ar to ietekmējot sievietes reproduktīvo veselību, kā arī nākamā bērna veselību (15).

Taču statistikas datus vērojams samazinājums sieviešu īpatsvarā, kuras savlaicīgi stājušās grūtniecības uzskaitē līdz 12. grūtniecības nedēļai, ja 2005. gadā to īpatsvars bija 89,7%, tad 2010. gadā – 87,5 % (16). Smēķēšana, alkohola, narkotiku un citu atkarību izraisošo vielu lietošana grūtniecības laikā negatīvi ietekmē gan grūtnieces veselību, gan augļa attīstību. Pēc rutīnas statistikas datiem Latvijā aptuveni 10% no dzemdētājām ir smēķējušas grūtniecības laikā, 0,5% lietojušas alkoholu, bet 0,1% – narkotikas (16,17).

Mātes un bērna veselības uzlabošana un zīdaiņu mirstības samazināšana ir arī viens no apakšmērķiem Ministru kabinetā 2011. gadā apstiprinātajā Latvijas jaunajā politiskajā dokumentā „Sabiedrības veselības pamatnostādnes 2011. – 2017. gadam” (18) un Veselības ministrijas izstrādātajā „Mātes un bērna veselības uzlabošanas plānā 2012. - 2014. gadam” (19). Rīcības plāns paredz izmaiņas saistībā ar prenatālo diagnostiku, nosakot papildus izmeklējumus grūtniecēm, tai skaitā ultrasonogrāfijas skrīningu un citus testus, lai uzlabotu iedzimto anomāliju savlaicīgu atklāšanu (19,20).

Pasaules Veselības organizācijas datu bāzes „Veselību visiem” dati (HFA - DB) liecina, ka, no deviņdesmitajiem gadiem līdz divtūkstošo gadu sākumam, iedzimto anomāliju prevalences dzīvi dzimušajiem pieaugums bija vērojams gan Eiropas reģionā kopumā, gan Eiropas Savienībā. Savukārt no 2000. līdz 2010. gadam prevalences rādītāji samazinās (21). Iedzimto anomāliju izplatības rādītājus ietekmē gan uzskaites sistēma valstī, grūtniecības pārtraukšana iedzimto anomāliju dēļ, gan prenatālā diagnostika, riska faktoru izplatība, kā arī veselības aprūpes pakalpojumu pieejamība un kvalitāte (3,8, 22-24).

Latvijā iedzimto anomāliju kopējie izplatības rādītāji jaundzimušajiem pētīti maz. Literatūrā ir pieejami dažādi klīniska rakstura pētījumi saistībā ar konkrētām iedzimto anomāliju diagnozēm (25-29). Tā kā iedzimtās anomālijas ir viens no galvenajiem nāves cēloņiem, tad iedzimto anomāliju epidemioloģiskie pētījumi ir būtiski reproduktīvās un perinatālās

epidemioloģijas nozarē (4,30). Latvijā veiktie apsekojumi ir detalizēti klīniska rakstura pētījumi par atsevišķu iedzimto anomāliju vai diagnožu apakšgrupām bērnu ķirurģijā, stomatoloģijā, ģenētikā, un tie nedod visaptverošu situācijas raksturojumu par iedzimto patoloģiju biežumu Latvijā. Valsts pētījumu programmas „Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošo galveno patoloģiju zinātniska izpēte ar multidisciplināra pētnieciskā konsorcijs palīdzību” projekts Nr.6 „Uz modernām tehnoloģijām balstītu iedzimtu patoloģiju diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrāde bērniem slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes pagarināšanai un dzīves kvalitātes uzlabošanai” ietvaros tika analizēta iedzimto anomāliju mirstība un dzīvildze (31). Šis promocijas darbs sniegs detalizētāku epidemioloģiskās situācijas raksturojumu par iedzimto anomāliju izplatību dzīvi dzimušo jaundzimušo vidū, riska faktoriem, kā arī diagnostikas un reģistrācijas pilnīgumu. Izpētes rezultāti varētu norādīt gan uz problēmām, gan nepieciešamajiem pasākumiem antenatālajā aprūpē, lai mazinātu iespēju jaundzimušajam piedzimt ar iedzimtu patoloģiju.

Promocijas darbā paredzēts noskaidrot kopējās tendences iedzimto anomāliju izplatībā un mirstībā Latvijā, atspoguļot biežuma rādītāju kopsakarības ar dažādiem perinatālā perioda norisi ietekmējošiem faktoriem, izvērtēt iedzimto anomāliju reģistrācijas aptveri valstī, kā arī atklāt nepilnības esošajās uzskaites sistēmās.

Promocijas darba mērķis: pētīt iedzimto anomāliju prevalenci dzīvi dzimušajiem un mirstību jaundzimušo un zīdaiņu vidū Latvijā un noskaidrot sakarības ar atsevišķiem antenatālās aprūpes, mātes un jaundzimušā veselību raksturojošiem faktoriem, kā arī novērtēt patoloģiju diagnostikas un uzskaites pilnīgumu valstī.

Promocijas darba uzdevumi:

1. Noskaidrot kopējo iedzimto anomāliju prevalenci dzīvi dzimušajiem un tās izmaiņas laika periodā no 2000. līdz 2010. gadam, tai skaitā arī pa diagnožu grupām.

2. Pētīt iedzimto anomāliju prevalenci dzīvi dzimušajiem saistībā ar mātes vecumu.

3. Analizēt jaundzimušo iedzimto anomāliju ietekmi uz perinatālās un zīdaiņu mirstības rādītājiem laika periodā no 2000. līdz 2010. gadam.

4. Daudzfaktoru loģistikās regresijas analīzē izvērtēt mātes veselības stāvokļa, grūtniecības norises un dzemdību raksturojošo faktoru sakarības ar jaundzimušo iedzimto anomāliju biežumu.

5. Noskaidrot prenatālās diagnostikas aptveri un postnatālo diagnožu sakritību pēc BKUS (Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas) pacientu medicīnisko vēsturu datiem.

6. Novērtēt iedzimto anomāliju reģistrācijas problēmas, pilnīgumu Latvijā un izstrādāt ieteikumus iedzimto anomāliju reģistrācijas informācijas sistēmas uzlabošanai.

7. Izstrādāt ieteikumus agrīnai iedzimto patoloģiju riska atpazīšanai.

Promocijas darba hipotēzes:

- Iedzimto patoloģiju prevalences izmaiņas ietekmē māšu vidējā vecuma pieaugums.

- Mirstības rādītāju no iedzimtām anomālijām izmaiņas nosaka kopējās perinatālās un zīdaiņu mirstības tendences.

- Mātes, kurām dzimuši jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām, riskantāk izturas pret antenatālo aprūpi un savu veselību.

- Iedzimto anomāliju prevalences rādītājus ietekmē prenatālā diagnostika un reģistrācijas sistēmas pilnīgums valstī.

Darba zinātniskā novitāte

Šajā darbā pirmo reizi ir analizēti iedzimto anomāliju izplatības dati jaundzimušajiem tik ilgstošā laika periodā (2000. – 2010.), aptverot visu jaundzimušo kohortu, kas dod iespēju novērtēt tendences gan prevalencē, gan mirstībā.

Datu analīzei iespēju robežās izmantota kompleksa pieeja, apvienojot vairāku reģistru datus – Jaundzimušā reģistrs, no kura iegūta pamatinformācija par iedzimto anomāliju izplatību dzimšanas brīdī, un Latvijas iedzīvotāju Nāves cēloņa datu bāze, no kuras atlasīta informācija par nāves gadījumiem un nāves pamatcēloni. Lai gūtu ieskatu par reģistrācijas pilnīgumu un problēmām valstī, kas saistītas ar iedzimto anomāliju uzskaites sistēmu, sasaistei izmantoti dati no Iedzimto anomāliju reģistra un no BKUS pacientu medicīniskajām vēsturēm.

Iedzimto anomāliju prevalence dzīvi dzimušajiem analizēta lielo iedzimto anomāliju diagnožu grupās, jo šīs iedzimtās patoloģijas ir svarīgi savlaicīgi diagnosticēt, lai gadījumos, kad augļa defekti nav savienojami ar dzīvību, sievietei varētu izšķirties par grūtniecības pārtraukšanu, kā arī lai nodrošinātu augļa stāvoklim atbilstošu dzemdībpalīdzību un neonatālo aprūpi un, nepieciešamības gadījumā, steidzamu ķirurģisko ārstēšanu. Diagnožu kodi, kas Jaundzimušo reģistrā kodēti izmantojot SSK-10, tika attiecīgi pārgrupēti, adaptējot Eiropas Iedzimto anomāliju uzraudzības sistēmas (EUROCAT) metodoloģiju. Tas promocijas darbā ļāva plašāk veikt salīdzināšanu gan ar Eiropas vidējiem gan atsevišķu valstu iedzimto anomāliju izplatības rādītājiem jaundzimušo vidū.

Darba novitāte ir arī izmantotās datu analīzes metodes. Iedzimto anomāliju izplatības raksturošanai saistībā ar to determinējošiem faktoriem izmantota daudzfaktoru loģistikā regresijas analīze. Tā ļauj izvērtēt atsevišķu jaundzimušo veselību raksturojošo faktoru, mātes veselību un ar veselību saistītās uzvedības sakarības ar iedzimto anomāliju biežumu neatkarīgi no

citiem faktoriem. Noteikta arī šo riska faktoru izplatība salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas atlasīta no visiem veselajiem jaundzimušajiem, kuriem netika diagnosticēta ne iedzimta anomālija, ne jebkādi citi veselības traucējumi dzemdību iestādē un kuri dzimuši šajā pašā izpētes laika periodā.

Darba praktiskā nozīmība / lietderība

Promocijas darbā noskaidrotas sakarības starp antenatālajiem faktoriem, mātes un jaundzimušā veselības stāvokli un iedzimto anomāliju biežumu jaundzimušajiem. Epidemioloģiskās situācijas raksturojums Latvijā dod ieskatu galvenajās problēmās saistībā ar iedzimto anomāliju diagnostiku, reģistrācijas sistēmu un novēršamajiem riska faktoriem.

Pamatojoties uz promocijas darba rezultātiem, veidoti ieteikumi gan primārās veselības aprūpes speciālistiem, gan ginekologiem, dzemdību speciālistiem un neonatologiem saistībā ar iedzimto anomāliju riska faktoru identificēšanu.

Promocijas darba rezultātu analīze deva pilnīgu situācijas aprakstu par dzīvi dzimušajiem ar iedzimtām anomālijām, taču atklāja arī, ka pastāv būtiskas atšķirības dažādu novēršamo riska faktoru izplatībā jaundzimušo kohortā ar iedzimtām anomālijām salīdzinājumā ar veselajiem. Analizētā informācija var būt noderīga dažādu profilaktisko programmu izstrādē gan perinatālās, gan arī seksuālās un reproduktīvās veselības uzlabošanā Latvijas iedzīvotāju populācijā.

Promocijas darba rezultātu analīze atklāja, ka prevalences rādītājus būtiski ietekmē nepilnības valstī esošajās iedzimto anomāliju uzskaites sistēmās. Lai nodrošinātu pilnīgu un kvalitatīvu iedzimto anomāliju uzskaiti, ir nepieciešams nodrošināt savstarpēju sasaisti dažādām datu bāzēm. Reģistrācijas kvalitātes un aptveres uzlabošanai nepieciešama regulāra dzemdniecības praksē strādājošo apmācība.

Promocijas darba apjoms un struktūra

Promocijas darbs sarakstīts latviešu valodā. Tam ir 8 daļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, praktiskās rekomendācijas un literatūras saraksts. Promocijas darba apjoms ir 118 lappuses, ieskaitot 12 tabulas un 22 attēlus. Literatūras sarakstu veido 172 atsauces. Promocijas darbam ir 7 pielikumi. Par promocijas darba tēmu ir 6 publikācijas.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Datu atlase

Promocijas darbā izvirzītā mērķa sasniegšanai un hipotēžu pārbaudei ir izmantoti dati no Jaundzimušo reģistra (JR), Latvijas iedzīvotāju Nāves cēloņa datu bāzes (LNCDB), Iedzimto anomāliju reģistra (IAR), kā arī dati no pacientu medicīnas vēsturēm par Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (BKUS) stacionētajiem zīdaiņiem saistībā ar iedzimtām anomālijām. Rezultātu iegūšanai tiek izmantots šķērsriezuma un retrospektīva gadījuma – kontroles pētījuma dizains. Pētījums apstiprināts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmumu.

Kā galvenais datu avots, iedzimto anomāliju prevalences aprēķiniem dzīvi dzimušajiem un savstarpējo riska faktoru sakarību noteikšanai saistībā ar iedzimto anomāliju izplatību, tika izmantots JR. Reģistram informāciju sniedz ārstniecības iestādes, kuras veic dzemdībpalīdzību Latvijā. No Reģistra datu kopas tika atlasīta informācija un izveidota datu bāze par visiem dzīvi dzimušajiem bērniem laika periodā no 2000. līdz 2010. gadam, kuriem dzemdību iestādēs ir diagnosticēta iedzimta anomālija, kas pamatā balstās uz

ultrasonogrāfiskajiem izmeklējumiem un neonatologa apskati, kā arī atsevišķos gadījumos papildus ģenētiskiem izmeklējumiem.

Atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas (PVO) definīcijai iedzimtās anomālijas, kroplības un patoloģijas tiek definētas kā fiziski (funkcionāli un/vai strukturāli) defekti bērniem dzimšanas brīdī (2,3). Diagnozes tiek atbilstoši kodētas pēc Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācijas Q diagnožu kodiem (SSK-10; Q00-Q99) – iedzimtas kroplības, deformācijas un hromosomu anomālijas (32).

Kopējais datu analīzē iekļautais dzīvi dzimušo skaits ar iedzimtām anomālijām laika posmā (2000. – 2010.) ir 7451, no tiem 4927 ir ar lielajām iedzimtām anomālijām (skat. 2.1. tab.)

2.1. tabula

Dzīvi dzimušo skaits ar iedzimtām anomālijām un īpatsvars no dzīvi dzimušajiem Latvijā laika periodā (2000.-2010.), JR dati

Gads	Dzīvi dzimušie ar IA (n)	%, no dzīvi dzimušajiem	t.sk. ar lielajām IA (n)	%, no dzīvi dzimušajiem	Kontroles grupa – dzīvi dzimušie bez anomālijām (n)
2000	548	2,7	414	2,0	13773
2001	707	3,6	493	2,5	12951
2002	723	3,6	464	2,3	13428
2003	797	3,8	516	2,5	14250
2004	767	3,8	414	2,0	13780
2005	761	3,5	457	2,1	15072
2006	718	3,2	492	2,2	16074
2007	747	3,2	481	2,1	16458
2008	633	2,6	436	1,8	17516
2009	584	2,7	413	1,9	13941
2010	466	2,4	347	1,8	11765
kopā	7451	3,5	4927	2,1	159008

Paskaidrojums: IA – iedzimtās anomālijas; n - jaundzimušo skaits

Lielās iedzīmtās anomālijas (*angļu val. – major*) pēc definīcijas ir tie defekti, kuru ārstēšanā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Atsevišķos gadījumos lielās anomālijas izraisa jaundzimušajam nopietnas veselības problēmas, kas bez medicīniskas iejaukšanās izraisa invaliditāti vai pat nāvi, var būt par cēloni arī augļa bojāejai vai arī grūtniecības pārtraukšanai (8, 33, 34).

Kopējās perioda prevalences rādītāji tika aprēķināti: visai Q diagnožu grupai (SSK-10; Q00 – Q99), galvenajās lielo iedzīmo anomāliju diagnožu grupās, dzīvi dzimušo prevalences pa māšu vecuma grupām. Tika veikta rezultātu salīdzināšana ar Eiropas vidējiem izplatības rādītājiem. Patoloģiju diagnožu kodi rezultātu analīzei pārgrupēti, adaptējot Iedzīmo anomāliju uzraudzības sistēmas EUROCAT (*European surveillance of congenital anomalies*) metodiku (35): nervu sistēmas (Q00, Q01, Q02, Q03, Q04, Q05, Q06, Q07); acu (Q10.0, Q10.4, Q10.6 - Q10.7, Q11 - Q15); ausu, sejas un kakla (Q16, Q17.8, Q18.3, Q18.8); iedzīmtās sirds slimības (Q20 - Q26); elpošanas sistēmas (Q30 - Q34); lūpas šķeltne un auskļu šķeltne (Q35 - Q37); gremošanas sistēmas (Q38 – Q39, Q40.2 - Q40.9, Q41 - Q45, Q79.0); vēdera priekšējās sienas defekti (Q79.2, Q79.3, Q79.5); urīnizvadsistēmas (Q60 - Q64, Q79.4); dzimumorgānu (Q50 - Q52, Q54 - 56); ekstremitāšu (Q65.0 - Q65.2, Q65.8 - Q65.9, Q66.0, Q68.1 - Q68.2, Q68.8, Q69 - Q74); muskuļu - skeleta sistēmas (Q75.0 - 75.1, Q75.4 - Q75.9, Q76.1 - Q76.4, Q76.6 - Q76.9, Q77, Q78, Q79.6 - Q79.9); hromosomu (Q90 - Q92, Q93, Q96 - Q99); citas iedzīmtas anomālijas/sindromi (Q27, Q28, Q80-Q85, Q89).

Darbā aprēķināti prevalences un mirstības rādītāji un noskaidrotas sakarības ar iedzīmo anomāliju biežumu un iespējamību saistībā ar dažādiem faktoriem: mātes vecums un mātes veselību raksturojošie faktori (slimības anamnēzē, sarežģījumi grūtniecības un dzemdību laikā, medicīniskie aborti anamnēzē), antenātālo aprūpi raksturojošie faktori (antenātālās aprūpes savlaicīgumu un esamību); vecāku kaitīgie dzīvesveida faktori (smēķēšana,

alkohola un psihoaktīvo vielu lietošana); jaundzimušā (dzimums, dzimšanas svars un grūtniecības nedēļa).

Mirstības no iedzimtām anomālijām aprēķināšanai par pamatu izmantoti dati no LNCDB. Lai noskaidrotu prenatālo diagnostiku iedzimtām anomālijām un diagnožu uzskaiti dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs, datu apstrādē un analīzē tika iekļauta arī pētāmā grupa par stacionārā ārstētajiem zīdaiņiem. Izmantoti tika BKUS ārstēto ar iedzimtām anomālijām pacientu dati no medicīniskajām vēsturēm, jo tā ir vadošā stacionārā ārstniecības iestāde Latvijā, kur tiek veikta jaundzimušo un zīdaiņu ārstēšana ar iedzimtām anomālijām.

No slimnīcas arhīva tika atlasītas 1788 pacientu medicīnas vēstures par pirmreizēji stacionārā ārstētajiem zīdaiņiem ar iedzimtām anomālijām un kuri iestājoties ārstniecības iestādē bija vecumā līdz vienam gadam (2003. – 2008.), analīze veikta pēc izrakstīšanās diagnozes. Situācijas raksturošanai par ārstētajiem zīdaiņiem ar iedzimtām anomālijām, tika izmantoti kopējie dati (n=1788), no kuriem (n=1605) bija saistībā ar lielajām iedzimtām anomālijām, atbilstoši EUROCAT diagnožu kodiem. Tika identificētas 212 medicīnas vēstures, kurās bija ieraksti par prenatāli atklāto iedzimto anomāliju zīdaiņiem (minētie gadījumi bija lielās iedzimtās anomālijas), un šie dati tika izmantoti diagnostikas novērtēšanā. No atlasītajām 212 vēsturēm, tikai 86 bija norāde par grūtniecības nedēļu, kurā ar ultrasonogrāfijas izmeklējumiem atklāta patoloģijas diagnoze.

Lai izvērtētu iedzimto anomāliju reģistrācijas pilnīguma JR, noderīgi dati bija tikai par 629 BKUS ārstētiem pacientiem, jo šajos gadījumos bija iespējams veikt datu sasaisti ar JR.

Lai iegūtu pilnīgāku situācijas raksturojumu saistībā ar iedzimto anomāliju uzskaites sistēmu un diagnožu sakrītību JR, papildus tika izmantoti arī dati no IAR (2000. – 2010.). Diagnožu savstarpējai salīdzināšanai tika izmantoti 587 ieraksti no IAR, kurus varēja sasaistīt ar JR. Arī šajā analīzē tika

veikta iedzimto defektu diagnožu sagrupēšana atbilstoši EUROCAT lielo iedzimto anomāliju apakšgrupām.

2.2. Aprēķināto izplatības un mirstības rādītāju definīcijas

Iedzimto anomāliju prevalence dzimšanas brīdī - dzīvi un nedzīvi dzimušo (nedzīvi dzimis pēc 22. grūtniecības nedēļas un ar dzimšanas svaru 500g) skaits ar iedzimto anomāliju diagnozi uz 10 000 dzimušiem.

Dzīvi dzimušo prevalences saistībā ar iedzimtām anomālijām dzimšanas brīdī – dzīvi dzimušo skaits ar iedzimtām anomālijām uz 10 000 dzīvi dzimušiem.

Cēlonsecīfiskā dzīvi dzimušo prevalences - dzīvi dzimušo skaits ar lielajām iedzimtām anomālijām pēc SSK-10 (atbilstoši EUROCAT metodoloģijai) diagnožu grupā uz 10 000 dzīvi dzimušiem.

Nedzīvi dzimušie ar iedzimtām anomālijām – nedzīvi dzimušo (nedzīvi dzimis pēc 22. grūtniecības nedēļas un ar dzimšanas svaru 500g) skaits no iedzimtām anomālijām uz 10 000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem.

Neonatālā mirstība saistībā ar iedzimtām anomālijām – neonatālajā periodā (0-27 dienas) mirušo skaits no iedzimtām anomālijām uz 1000 dzīvi dzimušiem.

Postneonatālā mirstība saistībā ar iedzimtām anomālijām – postneonatālajā periodā (28 dzīves dienas līdz 1 gadam) mirušo skaits no iedzimtām anomālijām uz 1000 dzīvi dzimušiem.

Perinatālā mirstība saistībā ar iedzimtām anomālijām – perinatālajā periodā mirušo skaits (nedzīvi dzimušie + pirmajās 6 dzīves dienās mirušie) no iedzimtām anomālijām uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem.

Zīdaiņu mirstība saistībā ar iedzimtām anomālijām – dzīvi dzimušo nāves gadījumu skaits pirmajā dzīves gadā no iedzimtām anomālijām uz 1000 dzīvi dzimušiem.

Mirstības proporcijas rādītājs - mirušo zīdaiņu skaits no iedzimušajām anomālijām noteiktā laika periodā / kopējais mirušo zīdaiņu skaits šajā laika periodā *100.

2.3. Datu statistiskā analīze

Pētījumam nepieciešamie dati tika savādīti un sakodēti SPSS for Windows 19.0 statistisko datu apstrādes programmā. Atbilstoši pētījuma uzdevumiem, tika izveidoti jauni kategoriju mainīgie saistībā ar analīzē iekļautajiem faktoriem. Kopējā (t.sk. dzīvi dzimušo) iedzimto anomāliju prevalence un perinatālās un zīdaiņu mirstības tendences laika periodā no 2000. – 2010. gadam tika izvērtētas, izmantojot lineāro regresiju.

Datu analīzē pētāmo populāciju apakšgrupu salīdzināšanai 2x2 tabulās izmantots χ^2 tests. Jo lielāks ir χ^2 , jo lielākas ir atšķirības starp novērotajām pazīmēm grupās.

Saistības starp pētāmajiem riska faktoriem un iedzimto anomāliju izplatību jaundzimušajiem tika izteiktas izredžu attiecību (*angļu val.* – *odds ratio* – *OR*) veidā (36,37). OR mēra pētāmās pazīmes izredzes (*angļu val.* – *odds*) jaundzimušajiem, kuriem ir diagnosticētas iedzimtās anomālijas pret veselajiem jaundzimušajiem. Ja OR ir lielāks par 1, tad analizētā faktora gadījumā iedzimto anomāliju izplatības izredzes ir lielākas salīdzinājumā ar atskaites grupu, bet, ja OR ir mazāks par 1, tad iedzimto anomāliju izplatības izredzes šī faktora gadījumā ir mazākas, salīdzinot ar atskaites grupu. Nesamērotās izredžu attiecības tika izmantotas, lai aprēķinātu, kāda ir iedzimto anomāliju varbūtība jaundzimušajiem saistībā ar dažādiem determinējošiem faktoriem, piemēram mātes slimībām anamnēzē, vecāku kaitīgajiem dzīvesveida faktoriem u.c. Kā arī OR aprēķini tika veikti, lai analizētu mātes vecuma ietekmi saistībā ar noteiktām iedzimto anomāliju diagnozēm. Multinominālā loģistiskā regresija izmantota gadījumos, kad ir vairāki

neatkarīgie mainīgie, kas ietekmē atkarīgo (piemēram, mātes vecums, kas ir saistīts ar atsevišķu iedzimto anomāliju palielinātu risku jaundzimušajam), un ir nepieciešams šos mainīgos savā starpā samērot. Izmantojot multinominālo loģistisko regresiju, tika iegūta izredžu attiecība (OR), kas rāda, par cik pieaug vai samazinās izredzes, ja neatkarīgais mainīgais pieaug par vienu vienību. Regresijai kā atskaites kategorija bija dzīvi dzimušie, kuriem nav diagnosticētas iedzimtās anomālijas dzemdību iestādēs.

Datu analizē savstarpēji salīdzinot iedzimto anomāliju gadījumu aptveri un diagnožu sakritību: JR ar BKUS datiem, kā arī JR un IAR, tika izmantoti aprēķini pēc līdzīgas metodikas citā pētījumā (38). Diagnožu sakritība jeb pozitīvi reģistrētie gadījumi = jaundzimušo skaits, kuriem ir noteikta precīza iedzimto anomāliju diagnoze JR / kopējais jaundzimušo skaits ar iedzimtām anomālijām, ko varēja savstarpēji identificēt salīdzināmajās datu bāzēs (JR un BKUS; JR un IAR). Iedzimto anomāliju gadījumu aptvere = jaundzimušo skaits, kuriem ir noteikta precīza vai neprecīza iedzimto anomāliju diagnoze JR / kopējais jaundzimušo skaits ar iedzimtām anomālijām, ko varēja savstarpēji identificēt salīdzināmajās datu bāzēs (JR un BKUS; JR un IAR).

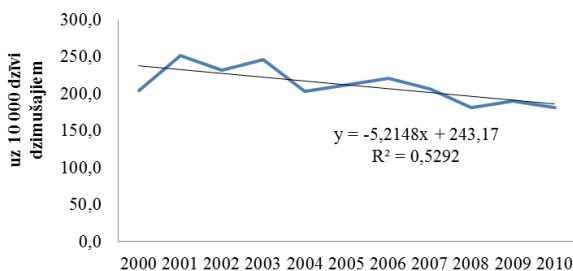
Visiem izmantotajiem statistikas testiem tika izvēlēts būtiskuma līmenis 0,05, kā rezultātā par statistiski nozīmīgu ir uzskatāms rezultāts, ja $p < 0,05$. Rezultātu aprēķinos izvēlēts 95% ticamības intervāls (TI).

3. REZULTĀTI

3.1. Iedzimto anomāliju prevalence dzīvi dzimušajiem un tās izmaiņas laika periodā no 2000. – 2010. gadam

Pēc Jaundzimušo reģistra datiem 10 gadu laika periodā (2000. - 2010.) dzemdību iestādēs 3,2% dzīvi dzimušiem diagnosticētas iedzimtās anomālijas (n=7451). No tiem 66,1% ir ar nozīmīgajām jeb lielajām iedzimtām anomālijām (n=4927), kas ir saistītas ar nopietniem defektiem jaundzimušajam.

Perioda prevalence lielajām iedzītajām anomālijām jaundzimušajiem ir 211,4/10 000 (95%TI 197,4 – 226,2). Gadu dinamikā prevalences rādītājs ir statistiski ticami samazinājies, vidēji par 5,2/10 000 gada laikā ($p < 0,01$) (skat. 3.1.1. att.).



3.1.1. attēls. Iedzimto anomāliju prevalences izmaiņas jaundzimušajiem laika periodā 2000. - 2010., uz 10 000 dzīvi dzimušiem

Lielo iedzimto anomāliju struktūrā jaundzimušajiem biežākie bija iedzimtie sirds defekti 34,2%, ekstremitāšu anomālijas – 19,5% un urīnizvadsistēmas iedzimtās anomālijas – 13,1%. Attiecīgi arī visaugstākie dzīvi dzimušo prevalences rādītāji laika periodā no 2000. - 2010. gadam ir saistībā ar iedzimtiem sirds defektiem, ekstremitāšu un urīnizvadsistēmas anomālijām. Perioda prevalences dzīvi dzimušajiem ar iedzimtām sirds anomālijām (Q20-Q26) ir 72,3/10 000 (95%TI 63,8-81,2). Lai gan iedzimto sirds anomāliju prevalences gadu dinamikā nedaudz samazinās – vidēji par 2,5 gadījumiem, šis samazinājums nav statistiski ticams ($p > 0,05$). Kopējā perioda prevalences dažādām ekstremitāšu anomālijām jaundzimušajiem ir 41,2/10 000 (95%TI 34,9 – 48,2), rādītājs statistiski ticami ($p < 0,001$) samazinās vidēji par 2,8 gadījumiem/10 000 gadā. Kopējā perioda prevalences iedzimtām urīnizvadsistēmas anomālijām (Q60-Q64, Q79.4) ir 27,6/10 000 (95%TI 25,5 – 29,7). Šīs grupas anomāliju skaits 10 gadu periodā ir palielinājies. Prevalences dzīvi dzimušajiem ar urīnizvadsistēmas anomālijām 2010. gadā ir 30,3/10 000;

95%TI 23,0 – 39,2) un ir pieaugusi vidēji 1,5 reizes salīdzinājumā ar 2000. gadu (19,3/10 000; 95%TI 13,7 – 26,4), taču pieaugums gadu dinamikā nav statistiski ticams – 0,3/10 000 ($p>0,05$). Analizētajā laika periodā (2000. – 2010.) neliels pieaugums reģistrēts nervu sistēmas iedzimtajām anomālijām ($p<0,05$), par 0,4/10 000.

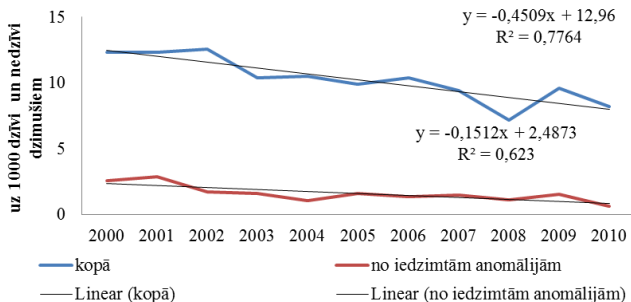
3.2. Iedzimto anomāliju izplatība dzīvi dzimušajiem pēc mātes vecuma

Vidējais mātes vecums jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām (2000. – 2010.) ir 27,7 gadi (SD 5,8), bet kontroles grupā, kur jaundzimušajiem nav diagnosticētas patoloģijas, tas ir par 0,74 gadiem (95%TI 0,69 - 0,77) un statistiski ticami mazāks – 26,9 gadi (SD 5,7). Pastāv ļoti cieša korelācija ($r=0,8$; $p<0,01$) starp mātes vecumu un iedzimto anomāliju izplatību jaundzimušajiem.

Kopējā iedzimto anomāliju prevalence dzīvi dzimušajiem, kuru mātes ir vecumā līdz 19 gadiem, ir 118,1 gadījums uz 10 000 dzīvi dzimušiem (95%TI 103,7 – 134,0), māšu vecuma grupā no 20-34 gadiem - 214,5/10 000 (95%TI 106,5 – 297,4) un 261,0/10 000 (95%TI 242,1 – 275,0) – starp 35 un vairāk gadus vecām mātēm. Mātes vecuma ietekme uz biežāk diagnosticēto iedzimto anomāliju attīstību jaundzimušajiem tika noteikta ar izredžu attiecības aprēķiniem. Jaunākām mātēm (vecumā līdz 19 gadiem) ir augstākas izredzes jaundzimušajam lūpas šķeltnei un aukslēju šķeltnei (OR=1,8), vēdera priekšējās sienas defektiem (OR=2,0) un hromosomu anomālijām (OR=2,4) salīdzinājumā ar mātēm vecumā 20 – 34 gadi. Savukārt vecākām mātēm (35 un vairāk gadi) vidēji 5 reizes biežāk novēro hromosomu anomālijas jaundzimušajiem (OR=5,3) un nedaudz retāk (OR=0,77) novēro iedzimtos sirds defektus dzīvi dzimušajiem nekā māšu vecuma grupā 20 – 34 gadi.

3.3. Mirstība no iedzimtām anomālijām un tās izmaiņas laika periodā no 2000. – 2010. gadam

Mirstības analīzē saistībā ar iedzimtām anomālijām tika apskatīti visi Q grupas diagnožu kodi, atbilstoši SSK-10 (Q00 – Q99). Laika periodā (2000. - 2010.) pēc LNCDB datiem no visiem perinatālās nāves gadījumiem 15,1% (n=368) saistīti ar iedzimtām anomālijām. Perioda perinatālās mirstības rādītājs no iedzimtām anomālijām ir 1,6 (95%TI 1,4 - 1,8) uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem. Statistiski ticams samazinājums apsekotajā laika periodā vērojams gan no iedzimtām anomālijām – par 0,2/1000 ($p < 0,01$), gan kopējai perinatālai mirstībai – par 0,5/1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem gada laikā ($p < 0,001$). Taču kopējās perinatālās mirstības samazinājums ir straujāks, nekā no iedzimtām anomālijām (skat. 3.3.1. att.).

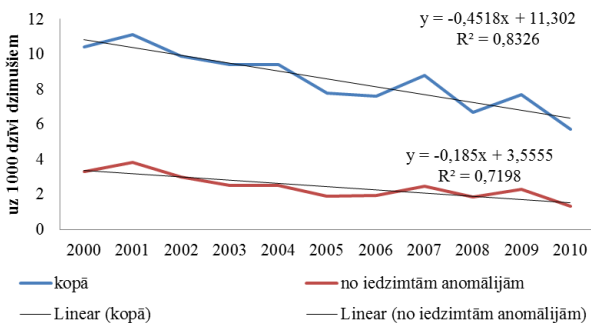


3.3.1. attēls. Kopējās perinatālās mirstības un mirstības no iedzimtām anomālijām izmaiņas laika periodā no 2000. – 2010., uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem

Iedzimto anomāliju perinatālās mirstības struktūrā, lielākais īpatsvars reģistrēts agrīnajā neonatālajā periodā – 25,0% (n=225) ar perioda mirstības rādītāju – 1,0/1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem (95%TI 0,8 - 1,1), attiecīgi

nedzīvi dzimušie – 9,3% (n=143) un perioda nedzīvi dzimušo rādītājs - 0,6 (95%TI 0,5 - 0,7) uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem.

Līdz gada vecumam iedzīmtās anomālijas kā nāves cēlonis (2000. – 2010.) vidēji ir 28,4% (n=566) no visiem zīdaiņu nāves gadījumiem. 2010. gadā īpatsvars samazinājies par 9,2 procentu punktiem salīdzinājumā ar perioda sākuma gadu. Kopējās zīdaiņu mirstības samazinājums pēdējā periodā ir straujāks nekā mirstībai no iedzīmtajām anomālijām (skat. 3.3.2.att.).



3.3.2. attēls. Kopējās zīdaiņu mirstības un no iedzīmtām anomālijām zīdaiņu mirstības izmaiņas laika periodā no 2000. – 2010., uz 1000 dzīvi dzimušiem

Zīdaiņu mirstība no iedzīmtām anomālijām vidēji periodā ir 2,4 uz 1000 dzīvi dzimušiem, rādītājs statistiski ticami samazinās ($p < 0,01$), gadā vidēji par 0,2/1000. Samazinājums konstatēts arī kopējai zīdaiņu mirstībai – par 0,5 gadījumiem gadā ($p < 0,001$). Periodā (2000. – 2010.) nelielu samazinājumu ($p < 0,05$) vēro arī iedzīmtām anomālijām nāves cēloņu struktūrā perinatālajā periodā ($p < 0,05$), par 0,8% (95%TI -1,6; -0,2) un neonatālajā periodā par 0,9% (95%TI -1,7; -0,1). Iedzīmtu anomāliju īpatsvars postneonatālajā periodā gadu dinamikā būtiski nemainās, līdz ar to netiek novērota samazināšanās tendence.

3.4. Iedzimto anomāliju sakarības ar antenatālās aprūpes, mātes un jaundzimušā raksturojošiem faktoriem

Dažādu mātes un perinatālo faktoru raksturošanai datu analīzē tika izmantoti kopējie dati, iekļaujot visus jaundzimušos ar iedzimtām anomālijām (Q00-Q99), kas raksturo gan lielos, gan mazos iedzimos defektus (n=7451). Savstarpējai riska faktoru izvērtēšanai izmantoti kontroles grupas dati par veseliem jaundzimušajiem, kuriem pētāmajā laika periodā (2000. – 2010.) netika diagnosticēta nekāda veida patoloģija dzimšanas brīdī (n=159008).

Jaundzimušā faktori

Jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām vairāk dzimuši no daudzauģļu grūtniecības ($\chi^2=42,5$; $p<0,001$), attiecīgi 2,2% gadījumu (n=162) pret 1,3% (n=2050) kontroles grupā (skat. 3.4.1. tab.).

3.4.1. tabula

Īpatsvars pazīmju grupās un izredžu attiecības ($OR_{\text{nesamērotais}}$) jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām saistībā ar jaundzimušā faktoriem

Pazīmes	IA ir ¹	IA nav ²	χ^2	OR	OR 95%TI
Dzimums					
Zēns	54,2	49,1	74,5***	1,2***	1,2; 1,3
meitene	45,8	50,9		1,0	
Daudzauģļi	2,2	1,3	42,5***	1,7***	1,5; 2,0
Grūtniecības nedēļa ≤ 36	6,6	0,3	4972,4***	24,0***	21,1; 27,3
Dzimšanas svars ≤ 2499 g	6,4	0,6	2834,1***	11,4***	10,2; 12,7

Paskaidrojums: atskaites kategorija: veselie jaundzimušie (OR=1)

¹ IA ir – gadījumu grupa (jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām); ²IA nav – kontroles grupa (veselie jaundzimušie, bez iedzimtām anomālijām); *** $p<0,001$

Tika novērots, ka iedzimtās anomālijas 1,2 reizes biežāk diagnosticētas zēniem salīdzinājumā ar meitenēm. Jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām biežāk dzimuši priekšlaicīgās dzemdībās (OR=11,4) nekā veselie jaundzimušie un ar zemu dzimšanas svaru (≤ 2499) (OR=24,0).

Dzīvesveida faktori

Neskatoties uz to, ka medicīniskajā dokumentācijā vecāku kaitīgie dzīvesveida faktori atzīmēti salīdzinoši maz, datu analīzē starp grupām tika konstatētas statistiski ticamas atšķirības. Smēķētāju īpatsvars to māšu vidū, kurām ir dzimuši bērni ar iedzimtām anomālijām nedaudz augstāks ($\chi^2=6,3$; $p<0,01$), attiecīgi 10,1% ($n=753$), bet kontroles grupā 9,2% ($n=14703$). Alkoholu grūtniecības laikā lietojušas 0,6% ($n=45$) dzemdētājas no gadījumu grupas un 0,2% ($n=336$) no kontroles grupas ($\chi^2=48,1$; $p<0,001$). Savukārt psihoaktīvo vielu lietošana atzīmēta tikai nelielam gadījumu skaitam, slimo jaundzimušo māšu medicīniskajā dokumentācijā tas bija 0,3% ($n=20$) gadījumu un kontroles grupā 0,05% ($n=75$), ($\chi^2=61,1$; $p<0,001$).

Saistībā ar tēva kaitīgajiem faktoriem, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas smēķēšanas īpatsvarā 42,9% ($n=3197$) slimo jaundzimušo grupā un 37,9% ($n=60228$) kontroles grupā ($\chi^2=76,4$; $p<0,001$). Par alkohola lietošanu nedaudz biežāk atzīme medicīniskajā dokumentācijā bija kontroles grupai ($\chi^2=12,2$; $p<0,001$), attiecīgi 4,1% ($n=6529$) pret 3,3% ($n=245$).

Nesamēroto izredžu attiecību analīze parādīja, ka kaitīgie dzīvesveida faktori būtiski palielina iedzimto anomāliju iespējamību jaundzimušajiem. Mātes, kurām dzimuši jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām, 2,9 reizes biežāk lietojušas alkoholu grūtniecības laikā (OR=2,9) un vidēji 5 reizes biežāk psihoaktīvās vielas (OR=5,7). Saistībā ar tēva kaitīgajiem dzīvesveida faktoriem: jaundzimušajiem, kuriem ir reģistrētas iedzimtās anomālijas 1,2 reizes biežāk tēviem ir atzīmēta smēķēšana (OR=1,2) salīdzinājumā ar veselo jaundzimušo grupu (skat. 3.4.2.tab.)

Pazīmju īpatsvars un izredžu attiecības (OR_{nesamērotais}) jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām saistībā ar dzīvesveida faktoriem

Pazīmes	IA ir ¹	IA nav ²	χ^2	OR	OR 95% TI
Mātes					
Alkohola lietošana	0,6	0,2	48,1***	2,9***	2,1; 3,9
Smēķēšana	10,1	9,2	6,3**	1,1	1,0; 1,2
Psihoaktīvo vielu lietošana	0,3	0,05	61,1***	5,7***	3,5; 9,4
Tēva					
Alkohola lietošana	3,3	4,1	12,2***	0,8***	0,7; 0,9
Smēķēšana	42,9	37,9	76,4***	1,2***	1,1; 1,3
Psihoaktīvo vielu lietošana	0,1	0,04	2,6	1,9	0,9; 4,6

Paskaidrojums: atskaites kategorija: veselie jaundzimušie (OR=1)

¹IA ir – gadījumu grupa (jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām); ²IA nav – kontroles grupa (veselie jaundzimušie bez iedzimtām anomālijām); **p<0,01; *** p<0,001

Antenatālās aprūpes un mātes veselību raksturojošie faktori

Slimo jaundzimušo grupā novēro arī sliktāku antenatālo aprūpi. Vidēji 1,3 reizes biežāk ($\chi^2=16,7$; p<0,001) mātes, kurām dzimuši jaundzimušie ar iedzimtiem defektiem nav stājušās grūtniecības uzskaitē, līdz ar to nav saņēmušas antenatālo aprūpi, tas ir 3,1% (n=232) gadījumu grupā un 2,4% (n=3769) kontroles grupā. Arī novēloti reģistrējušās antenatālai aprūpei 1,3 reizes biežāk ($\chi^2=31,9$; p<0,001) mātes, kuru jaundzimušie piedzima ar iedzimtām anomālijām. Nesamērotās izredžu attiecības liecina, ka iedzimto anomāliju iespējamība jaundzimušajam pieaug līdz ar mātes vecumu no 1,9 (95%TI 1,7 - 2,1) mātēm no 20 līdz 34 gadiem uz 2,1 (95%TI 1,9 - 2,4) vecumā no 35 gadiem un vairāk salīdzinājumā ar mātēm vecumā līdz 19 gadiem (skat. 3.4.3.tab.).

**Īpatsvars pazīmju grupās un izredžu attiecības (OR_{nesamērotais})
jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām saistībā ar antenatālās
aprūpes un mātes veselību raksturojošiem faktoriem**

Pazīmes	IA ir ¹	IA nav ²	χ^2	OR	OR 95% TI
Antenatālā aprūpe					
Nav saņemta	3,1	2,4	16,7***	1,3***	1,2; 1,5
Vēlīni uzsākta (pēc 12. grūtniecības nedēļas)	8,9	7,2	31,9***	1,3***	1,2; 1,4
Ir mātes slimības anamnēzē	33,9	24,4	229,7***	1,6***	1,5; 1,7
Ir grūtniecības sarežģījumi	39,1	38,5	0,95	1,0	0,9; 1,5
Ir dzemdību sarežģījumi	44,4	43,1	4,2	1,1	1,0; 1,1
Ir medicīniskie aborti anamnēzē	1,8	1,5	5,5*	1,2*	1,1; 1,5

Paskaidrojums: atskaites kategorija: veselie jaundzimušie (OR=1)

¹ IA ir – gadījumu grupa (jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām); ²IA nav – kontroles grupa (veselie jaundzimušie); *p<0,05; *** p<0,001

Jaundzimušajiem, kuriem ir iedzimtie defekti, 1,6 reizes biežāk tika atzīmētas dažādas mātes slimības anamnēzē un 1,2 reizes biežāk medicīniskie aborti mātēm anamnēzē nekā veselo jaundzimušo grupā. Savukārt izredžu attiecības saistībā ar grūtniecības un dzemdību sarežģījumiem statistiski ticami neatšķīrās abās salīdzināmās grupās.

3.5. Daudzfaktoru analīzes rezultāti saistībā ar iedzimto anomāliju iespējamību jaundzimušajiem

Lai noskaidrotu dažādu mātes, antenatālo un perinatālo faktoru sakarības ar iedzimto anomāliju iespējamību jaundzimušajiem, tika veikta daudzfaktoru loģistiskā regresijas analīze, savstarpēji samērojot analīzē iekļautās pazīmes.

Analīzē tika pielietota daudzpakāpju multiplā loģistiskā regresija, veidojot atsevišķus modeļus.

Sākotnēji modelī tika iekļauts mātes vecums, mātes slimības pirms grūtniecības un tās laikā, kā arī grūtniecības un dzemdību sarežģītumi. Statistiskā ticamība izredžu attiecībām saglabājas tikai ar mātes vecumu ($OR_{sam}=1,16$) un mātes slimībām ($OR_{sam}=1,59$), līdz ar to tālākā analīzē tika atstāti tikai šie divi faktori. Cieša savstarpēja korelācija ir jaundzimušā gestācijas vecumam un dzimšanas svaram, tādēļ modelī tika iekļauts tikai dzimšanas svars kā faktors, šādu rīcību pamato arī pazīmes biežākā izplatība salīdzinājumā ar priekšlaicīgo dzemdību īpatsvaru.

Pakāpeniski papildinot regresijas modeli ar dažādiem faktoriem, būtiskas izmaiņas OR vērtībās netiek novērotas. Statistiski ticamas sakarības kopējā daudzfaktoru modelī pēc faktoru samērošanas saglabājas saistībā ar mātes vecumu, agrīno antenatālo aprūpi, mātes slimībām un medicīniskiem abortiem anamnēzē, vecāku kaitīgajiem dzīvesveida faktoriem un jaundzimušā dzimšanas svaru. Visciešākā sakarība ar jaundzimušo iedzimtām anomālijām ir zemam dzimšanas svaram, ietekmei nedaudz mazinoties pēc samērošanas ar pārējām modelī iekļautajām pazīmēm ($OR_{sam}=10,49$), mātes psihoaktīvo vielu ($OR_{sam}=3,61$) un alkohola ($OR_{sam}=1,85$) lietošanai grūtniecības laikā, kā arī slimībām anamnēzē ($OR_{sam}=1,56$). Samērotais OR nav statistiski ticams antenatālai aprūpei (ir vai nav saņemta) (skat. 3.5.1.tab.).

Iedzimto anomāliju izredžu attiecības (OR) jaundzimušajiem attiecībā pret kontroles grupu saistībā ar antenatālās aprūpes, mātes un jaundzimušā veselību raksturojošiem faktoriem

Faktori	OR _{nesam}	OR _{samērotais} (95% TI)			
		1.modelis	2.modelis	3.modelis	4.modelis
Mātes vecums ≥ 35 gadi	1,21*** (1,12; 1,28)	1,15*** (1,12; 1,23)	1,14*** (1,12; 1,23)	1,15*** (1,16; 1,24)	1,15*** (1,16; 1,24)
Nav saņemta antenatālā aprūpe	1,32*** (1,16; 1,51)	1,17 (0,98; 1,40)	1,14 (0,96; 1,37)	1,15 (0,96; 1,37)	1,02 (0,85; 1,23)
Nav agrīni stājušies uzskaitē antenatālai aprūpei (līdz 12. grūtniecības nedēļai)	1,27*** (1,17; 1,37)	1,19** (1,19; 1,36)	1,19** (1,17; 1,32)	1,16** (1,14; 1,29)	1,11** (1,10; 1,24)
Ir mātes slimības anamnēzē	1,59*** (1,51; 1,68)	1,61** (1,53; 1,70)	1,57*** (1,52; 1,70)	1,57*** (1,49; 1,66)	1,56*** (1,48; 1,65)
Ir medicīniskie aborti anamnēzē	1,23* (1,14; 1,47)	1,27*** (1,11; 1,53)	1,27** (1,12; 1,53)	1,27*** (1,15; 1,53)	1,27** (1,15; 1,53)
Māte lietojusi alkoholu grūtniecības laikā	2,87*** (2,10; 3,92)	-	2,24*** (1,59; 3,17)	2,36*** (2,21; 6,66)	1,85*** (1,28; 2,68)
Māte lietojusi psihoaktīvas vielas grūtniecības laikā	5,7*** (3,48; 9,35)	-	3,99*** (2,30; 6,93)	3,83*** (2,21; 6,66)	3,61*** (1,97; 6,26)
Tēvs smēķējis	1,23*** (1,18; 1,29)	-	-	1,25*** (1,19; 1,31)	1,23*** (1,17; 1,30)
Zems jaundzimušā dzimšanas svars (≤ 2499 g)	11,36*** (10,15; 12,71)	-	-	-	10,49*** (9,21; 11,77)

Paskaidrojums: atskaites kategorija ir mātes vecumā ≤ 35 gadi, ir antenatālā aprūpe, agrīni stājušies uzskaitē (līdz 12. grūtniecības nedēļai), nav slimību anamnēzē, nav medicīnisko abortu anamnēzē, nav mātes, tēva kaitīgo faktoru, jaundzimušā dzimšanas svars ≥ 2500 g.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

3.6. Kopējās iedzimto anomāliju sakarības ar atsevišķām mātes slimībām

Mātēm, kurām dzimuši jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām, anamnēzē biežāk konstatētas dažādas pārslimotas hroniskas vai akūtas slimības nekā veselo jaundzimušo grupā, attiecīgi – 33,9% (n=2173) pret 24,4% (n=38827), ($\chi^2=299,73$; $p<0,001$). Pa slimību grupām tika analizētas iedzimto anomāliju sakarības ar sifilisu, ar citām seksuāli transmisīvām slimībām, kur ir ietvertas hlamīdijas, gonokoku infekcija, u.c. neprecizētas infekcijas šajā diagnožu grupā. Atsevišķi tika izvērtēta arī cukura diabēta saistība ar iedzimto anomāliju izplatību jaundzimušajiem, apskatot gan I un II tipu, gan grūtniecības cukura diabētu, kā arī grūtniecības laikā pārslimotas uroģenitālās sistēmas infekcijas, kas ietver gan nieru, dzimumceļu u.c. neprecizētas infekcijas šajā diagnožu grupā. Tika novērtēta arī citu slimību, kas sarežģī grūtniecību un dzemdību periodu (atbilstoši SSK-10 kodiem: O99), kā piemēram endokrīnās, elpošanas, asinsrites, gremošanas sistēmas slimības u.c., ietekme.

Kā būtiskākās izrādījās, ka mātēm, kurām ir cukura diabēts izredžu attiecības jaundzimušo iedzimtām anomālijām vidēji 6 reizes augstākas (OR=6,3; $p<0,001$) nekā mātēm, kurām nav minētās saslimšanas. Grūtniecības cukura diabētam novēro vidēji 3 reizes vājāku sakarību ar iedzimtām anomālijām (OR=2,3; $p<0,001$) nekā I un II tipa cukura diabētam.

Seksuāli transmisīvās slimības paaugstina iedzimto anomāliju iespējamību 2 reizes (OR=2,0; $p<0,001$), taču sifilisa gadījumā izredžu attiecības krietni pieaug – vidēji 4 reizes (OR=8,7; $p<0,001$). Saistībā ar uroģenitālās sistēmas slimībām būtiskas atšķirības grupu starpā (mātēm, kurām jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām un kurām veseli jaundzimušie) nenovēro (OR=1,2; $p<0,05$). Mazāk nozīmīgas bija arī izredžu attiecības saistībā ar dažādām mātes slimībām, kas sarežģī grūtniecību un dzemdību periodu (OR=1,4; $p<0,001$).

Veicot samērošanu pēc mātes vecuma, izredžu attiecības saistībā ar slimību diagnozēm saglabājas iepriekšējā līmenī, izņemot grūtniecības cukura diabēta gadījumā, kad OR nedaudz samazinājās ($OR=2,2$; $p<0,001$), norādot uz ciešāku savstarpējo pazīmi saistību ar mātes vecumu un jaundzimušo iedzimto anomāliju iespējamību.

3.7. Atsevišķu mātes slimību sakarības ar noteiktām iedzimto anomāliju diagnožu grupām

Lai izvērtētu atsevišķi mātes slimības kā riska faktoru lielo iedzimto anomāliju attīstībā jaundzimušajiem, kā neatkarīgā pazīme datu analīzē tika ņemta mātes slimība un kā atkarīgā – noteikta iedzimto anomāliju apakšgrupa.

Septiņām iedzimto anomāliju diagnožu apakšgrupām tika noteikta ciešāka saistība ar atsevišķām mātes slimībām. Mātēm, kurām bija reģistrētas seksuāli transmisīvās slimības grūtniecības laikā, jaundzimušajiem tiek novērota vidēji 3 reizes lielāka iespējamība nervu sistēmas ($OR=3,2$; $p<0,001$), dzimumorgānu ($OR=3,3$; $p<0,001$), hromosomu anomālijām ($OR=3,7$; $p<0,001$), un iedzimtiem sirds defektiem konstatētas nedaudz zemākas izredžu attiecības ($OR=2,9$; $p<0,001$).

Savukārt grūtniecēm, kuras slimo ar cukura diabētu, novēro augstākas izredžu attiecības jaundzimušo iedzimtiem sirds defektiem ($OR=4,8$; $p<0,01$). Grūtniecības cukura diabēta gadījumā šī sakarība nedaudz mazinās, taču tā saglabājas statistiski ticama ($OR=2,6$; $p<0,01$). Māšu slimību anamnēzē reģistrētās uroģenitālās sistēmas slimības determinē augstākas izredžu attiecības jaundzimušajiem acu anomālijām ($OR=3,8$; $p<0,05$). Arī pārējās pārslimotās slimības lai gan nedaudz, tomēr palielina izredžu attiecības no 1,4 līdz 1,8 dažādiem jaundzimušo iedzimtajiem defektiem. Lielāka iespējamība iedzimtajām anomālijām tika novērota šādās grupās: iedzimtiem sirds

defektiem, lūpas šķeltnei un aukslēju šķeltnei, urīnizvadsistēmas un hromosomu anomālijām (skat. 3.7.1.tab.).

3.7.1. tabula

Iedzimto anomāliju izredžu attiecības (OR) jaundzimušo iedzimtām anomālijām saistībā ar atsevišķām mātes slimībām anamnēzē

Iedzimtās anomālijas	STS	Cukura diabēts	Grūtniecības cukura diabēts	Uroģenitālās sistēmas slimības	Citas slimības ¹
Nervu sistēmas	3,2*** (1,6; 6,6)	NS	NS	NS	NS
Acu	NS	NS	NS	3,8* (2,1; 10,5)	NS
Iedzimtie sirds defekti	2,9*** (2,1; 3,7)	4,8** (1,5; 8,3)	2,6** (1,3; 5,3)	NS	1,6*** (1,4; 1,8)
Lūpas šķeltne un aukslēju šķeltne	NS	NS	NS	NS	1,5* (1,2; 2,2)
Urīnizvadsistēmas	NS	NS	NS	NS	1,4* (1,2; 1,8)
Dzimumorgānu	3,3*** (1,9; 5,9)	NS	NS	NS	
Hromosomu	3,7*** (1,8; 7,58)	NS	NS	NS	1,8** (1,2; 2,6)

Paskaidrojums: atskaites kategorija – nav noteiktās slimības anamnēzē

¹Citas slimības (SSK-10; O99); NS – nav statistiski ticams;

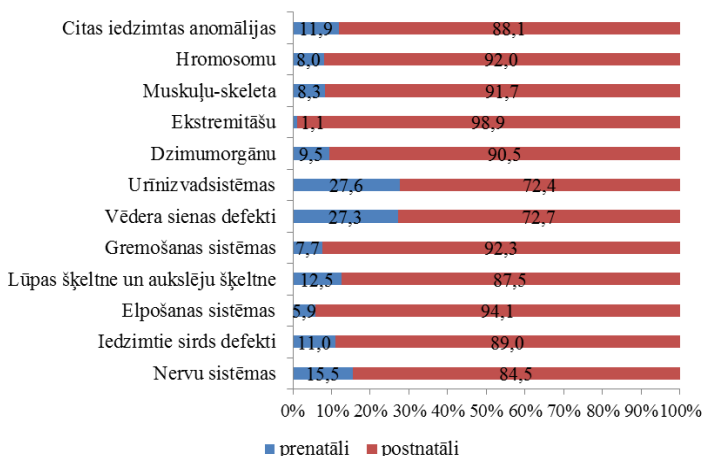
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

3.8. Iedzimto anomāliju prenatalās diagnostikas novērtējums pamatojoties uz BKUS pacientu medicīnas vēsturu datiem

Analizējot stacionāra medicīnas vēsturu datus, tikai 11,9% gadījumu (n=212) no visām BKUS apskatītajām ar iedzimtajām anomālijām ārstēto pacientu vēsturēm (n=1788) par laika periodu no 2003. – 2008. gadam bija ieraksti, ka iedzimtā patoloģija noteikta prenatali ultrasonogrāfisko

izmeklējumu laikā. Veiktie ieraksti galvenokārt attiecās uz lielajām iedzimtajām anomālijām.

Vērtējot ultrasonogrāfiskajā izmeklēšanā atklāto gadījumu īpatsvaru konkrētā diagnožu grupā, redzams, ka visbiežāk antenatāli tika atklātas urīnizvadsistēmas anomālijas (nieru displāzija, iedzimta hidronefroze u.c.) – 27,6% (n=107) (95%TI 23,4 – 32,3) no visiem stacionētajiem zīdaiņiem ar iedzimtām urīnizvadsistēmas patoloģijām (n=387) (skat. 3.8.1.att.).



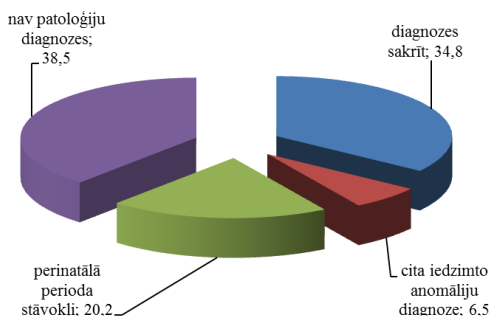
3.8.1.attēls. Biežāko lielo iedzimto anomāliju diagnostika, % (2003. – 2008.)

No visiem antenatāli diagnosticētajiem anomāliju gadījumiem, par kuriem bija attiecīgā atzīme medicīniskajā dokumentācijā (n=212), tikai 40,6% (95%TI 34,2 – 47,3) (n=86) bija norāde par gestācijas nedēļu, kurā ar ultrasonogrāfijas izmeklējumiem tika konstatēta patoloģija. Tā variēja no 21. līdz 30. grūtniecības nedēļai.

3.8.1. Iedzimto anomāliju reģistrācijas aptvere dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs saistībā ar stacionārā ārstēto pacientu datiem

Diemžēl tikai 1/3 (n=629) no BKUS stacionētajiem zīdaiņiem bija iespējams gadījumus identificēt un savstarpēji salīdzināt ar JR.

Diagnožu sakrītība jeb korekti reģistrēto gadījumu skaits JR salīdzinājumā ar stacionāra datiem bija 34,8% (95%TI 31,2 – 38,6), atbilstoši aprēķina metodikā izmantotajai formulai $(219 \cdot 100 / (219 + 41 + 369))$, t.i. $(219 \cdot 100 / 219)$ (iedzimto anomāliju diagnoze sakrīt BKUS un JR) + 41 (iedzimto anomāliju diagnozes atšķiras) + 369 (nebija iedzimto anomāliju diagnozes JR salīdzinājumā ar BKUS datiem)) Savukārt 38,5% dzemdību nodaļā diagnoze netika uzstādīta un 6,5% tā bija sākotnēji kāda cita iedzimta patoloģija vai 20,2% perinatālā perioda stāvokļi (skat. 3.8.1.1.att.).



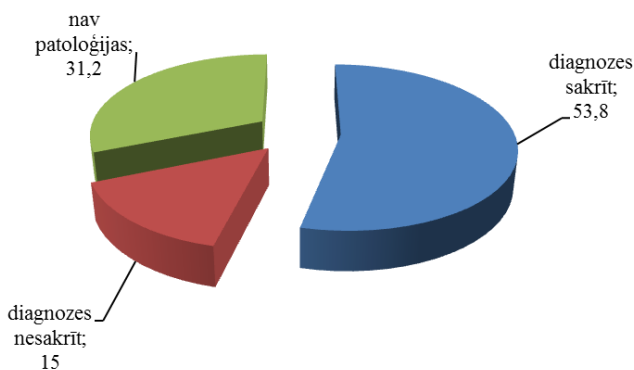
3.8.1.1. attēls. Iedzimto anomāliju diagnožu aptvere dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs salīdzinājumā ar BKUS datiem laika periodā no 2003. - 2008. gadam, %.

Izvērtējot iespējamo aptveri Jaundzimušo reģistrā salīdzinājumā ar stacionāra datiem, tā ir 41,3% gadījumu (95%TI 37,6 – 45,2), atbilstoši aprēķinos izmantotajai formulai $((219 + 41) \cdot 100 / (219 + 41 + 369))$, t.i. $(219 + 41)$ (iedzimto anomāliju diagnozes sakrīt abās datu bāzēs) + 41 (JR neprecizēta iedzimtās anomālijas diagnoze salīdzinājumā ar BKUS) * 100 / 219 (iedzimto

anomāliju diagnoze sakrīt abās datu bāzēs) + 41 (iedzimto anomāliju diagnozes atšķiras) + 369 (nebija iedzimto anomāliju diagnozes JR salīdzinājumā ar BKUS datiem)). Taču novērojot rezultātus, jāņem vērā, ka BKUS stacionētie gadījumi bija par vecuma periodu līdz vienam gadam, līdz ar to daļa no iedzimtām anomālijām attiecas uz vēlāku vecuma posmu, kas netiek atspoguļota Jaundzimušo reģistrā.

3.9. Iedzimto anomāliju reģistrācijas aptvere dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs saistībā ar Iedzimto anomāliju reģistra datiem

JR un IAR datu salīdzināšanai analīzē tika iekļauti 587 gadījumi (2000. – 2010.), kurus bija iespējams identificēt abās uzskaites sistēmās. Diagnožu sakritība jeb korekti reģistrēto gadījumu skaits JR bija 53,8% (95%TI 49,8 – 57,8), atbilstoši aprēķinos izmantotajai formulai $(316 \cdot 100 / (316 + 88 + 183))$, t.i. $(316 \cdot 100 / 316)$ (iedzimto anomāliju diagnoze sakrīt JR un IAR) + 88 (iedzimto anomāliju diagnozes atšķiras JR salīdzinājumā ar IAR) + 183 (nebija iedzimto anomāliju diagnozes JR salīdzinājumā ar IAR)) (skat.3.9.1.att.).



3.9.1. attēls. Iedzimto anomāliju diagnožu aptvere dzīvi dzimušajiem dzemdību iestādēs salīdzinājumā ar Iedzimto anomāliju reģistru (2000. – 2010.), %

Izvērtējot uzskaitīto gadījumu aptveri JR salīdzinājumā ar IAR, tā ir 68,2% (95%TI 65,0 – 72,4), atbilstoši aprēķina metodikā izmantotajai formulai $((316+88)*100/(316+88+183))$, t.i. $(316 \text{ (iedzimto anomāliju diagnozes sakrīt abās datu bāzēs)} + 88 \text{ (JR neprecizēta iedzimtās anomālijas diagnoze)} * 100 / 316 \text{ (iedzimto anomāliju diagnoze sakrīt abās datu bāzēs)} + 88 \text{ (iedzimto anomāliju diagnozes atšķiras)} + 183 \text{ (nebija iedzimto anomāliju diagnozes JR salīdzinājumā ar IAR)}$.

Visaugstākais diagnožu sakritības īpatsvars un pilnīgāka reģistrācija dzemdību iestādēs jaundzimušajiem ir saistīta ar vizuālajiem iedzimtajiem defektiem, tādiem kā lūpas šķeltne un aukslēju šķeltnei (61,0%; 95%TI 50,2-70,8) un ekstremitāšu anomālijām (76,6%; 95%TI 62,8-86,4). Iedzimtiem sirds defektiem (37,5%; 95%TI 26,7-49,7) viszemākais īpatsvars diagnožu aptverē JR.

4. DISKUSIJA

Promocijas darbs ļāva pārliecināties, ka Latvijā pastāv iedzimto anomāliju uzskaites problēmas, kā piemēram, ir vairākas savā starpā nesaistītas datu bāzes, nav vienotas un pilnīgas uzskaites sistēmas iedzimtajiem defektiem, kas apgrūrina epidemioloģisko pētījumu veikšanu. Tāpēc, lai iegūtu pilnīgāku situācijas raksturojumu par iedzimto anomāliju izplatību, darba ietvaros iespēju robežās tika apvienotas un analizētas vairākas uzskaites sistēmas, kas reģistrē atklātos iedzimto anomāliju gadījumus un mirstību no tiem. Arī citu valstu epidemioloģiskajos pētījumos tiek minētas līdzīgas problēmas saistībā ar prevalences datu aprēķiniem. Tiek izmantota līdzīga pieeja datu analizē, lai noskaidrotu gan reģistrācijas pilnīgumu, gan patoloģiju izplatību (38-42).

Pēc Iedzimto anomāliju uzraudzības sistēmas datiem vidēji Eiropā kopējā perioda prevalence (2000. – 2004.) dzīvi dzimušiem ir 199,3/10 000 (8), savukārt promocijas darbā analizētā perioda prevalence (2000. – 2010.) Latvijā

ir nedaudz augstāka - 211,4 uz 10 000 dzīvi dzimušiem. Taču izvērtējumu veicot par piecu gadu periodu (2000. – 2004.) Latvijā izplatība lielajām iedzimtām anomālijām dzīvi dzimušo vidū salīdzinājumā ar EUROCAT vidējo prevalenci ir vēl augstāka - 227,5/10 000. Salīdzinoši augstāku izplatību varētu skaidrot gan ar iedzimto patoloģiju biežāku sastopamību dzīvi dzimušo vidū, gan gadījumu hiperdiagnostiku dzemdību iestādēs, jo pēc datu nosūtīšanas par jaundzimušo uz reģistru, diagnozes vēlāk netiek papildinātas un mainītas. Taču tai pat laikā darba rezultātu analizē tiek konstatēts, ka atsevišķās diagnožu grupās netiek atklātas patoloģijas dzemdību nodaļās, bet gan vēlāk, līdz ar to Jaundzimušo reģistrā nav informācijas par postneonatālajā periodā diagnosticētajiem gadījumiem.

Neskatoties uz to, ka māšu vidējais vecums palielinās (43), jaundzimušo iedzimto anomāliju prevalence Latvijā laikā kopš 2000. gada statistiski ticami ir samazinājusies, vidēji 5,2 gadījumi gadā uz 10 000 dzīvi dzimušiem. Šis konstatējums zināmā mērā ir pretrunā ar zinātniskajā literatūrā un pētniecības darbā atklāto, ka vecākām sievietēm ir augstāks risks dzemdēt bērnu ar iedzimtām anomālijām. Taču tam ir arī izskaidrojums, jo vidējais māšu vecums joprojām ir vecuma grupā līdz 30 gadiem. Kā var spriest pēc datu analīzes, tad sievietes šajā vecuma grupā visrūpīgāk attiecas pret grūtniecības norisi: savlaicīgāk stājas uzskaitē antenatālai aprūpei, rūpīgāk izmeklējas un piegriež vērību slimību ārstēšanai un kontrolei.

Iedzimto anomāliju izplatībā jaundzimušajiem saistībā ar mātes vecumu tika novērota vecuma ietekme atsevišķās diagnožu grupās. Jaunākām mātēm (vecumā līdz 19 gadiem) ir augstākas izredzes jaundzimušajam lūpas šķeltnei un augsēju šķeltnei (OR=1,8), vēdera priekšējās sienas defektiem (OR=2,0) un arī hromosomu anomālijām (OR=2,4) salīdzinājumā ar mātēm vecumā 20 – 34 gadi. Savukārt, ja mātes vecums ir 35 un vairāk gadi vidēji 5 reizes biežāk (OR=5,3) jaundzimušajiem novēro iedzintas hromosomu anomālijas, nekā

jaundzimušajiem, kas dzimuši sievietēm 20 – 34 gados. Šie dati saskan arī ar citu līdzīgu pētījumu rezultātiem (44,45).

Tā kā iedzimtās anomālijas ir otrs nozīmīgākais nāves cēlonis gan perinatālajā, gan zīdaiņu vecumā, tad mirstības samazināšanā ir svarīgi analizēt ar to saistītos faktoros. Par vienu no būtiskiem faktoriem tiek uzskatīts uzlabot pataloģiju diagnostiku un izvēlēties piemērotāko antenatālo aprūpi (3,8). Antenatālā aprūpe ir saistīta ar dzemdību labvēlīgu iznākumu, samazinot priekšlaicīgi dzimušo skaitu, kā arī ar zemu dzimšanas svaru, līdz ar to ietekmējot arī zīdaiņu mirstības rādītāju (3,8,46). Šī pētniecības darba rezultāti atklāja, ka neatbilstoši antenatālai aprūpei (jaundzimušā māte nav bijusi grūtniecības uzskaitē vai arī stājusies vēlīni) ir sakarība ar paaugstinātu agrīno neonatālo mirstību (OR=3).

Laikā no 2000. līdz 2010. gadam gan kopējā perinatālā un zīdaiņu mirstība Latvijā, gan saistībā ar iedzimtām anomālijām, statistiski ticami samazinājās.

Promocijas darbā tika izvērtēti arī iedzimto anomāliju determinējošie faktori. Zinātniskajā literatūrā ir atrodami pētījumi, kas apraksta dažādo antenatālo, neonatālo faktoru izplatību salīdzinājumā pa grupām – jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām un bez patoloģijas (30,47). Retrospektīvi analizējot antenatālās aprūpes, mātes veselību raksturojošos un perinatālos faktoros jaundzimušajiem saistībā ar iedzimtām anomālijām Latvijā 11 gadu periodā, tika izmantota kontroles grupa – veseli jaundzimušie, kuriem dzemdību iestādēs netika diagnosticētas ne iedzimtās anomālijas ne jebkādas citas perinatālas patoloģijas. Promocijas darbā izmantotais daudzfaktoru regresijas modelis parādīja saistību ar analīzē iekļautajiem faktoriem. Lai gan samērotās izredžu attiecības saistībā ar antenatālo aprūpi un mātes veselību raksturojošiem faktoriem norādīja uz nelielām atšķirībām (OR=1,2-1,8), tomēr statistiski ticamām starp salīdzinātajām grupām. Tas liecina, ka analizētais riska faktors mazākā mērā, bet tomēr paaugstina iedzimto anomāliju varbūtību

jaundzimušajiem. Visciešākā saistība tika novērota ar jaundzimušā dzimšanas svaru (OR=10,4). Šādu sakarību apraksta arī citi pētnieki savstarpēji salīdzinot jaundzimušos ar un bez iedzimtām anomālijām, vienlaikus norādot, ka perinatālā mirstība pieaug 7 reizes (48), bet citā pētījumā neonatālās mirstības risks ir pat līdz 53,1 reizes augstāks jaundzimušajiem normāla svara grupā (≥ 2500 g) salīdzinājumā ar jaundzimušajiem bez patoloģijas, kā arī 21,3 reizes augstāks neonatālās mirstības risks priekšlaikus dzimušajiem ar iedzimtām anomālijām, kas protams ir saistīts ne tikai ar neiznēsātību, bet arī ar iedzimtās anomālijas veidu (47).

Smēķēšana, alkohols un atkarību izraisošās vielas atstāj negatīvu ietekmi gan uz grūtnieces veselību, gan augļa attīstību, kas nereti ir par iemeslu spontāniem abortiem, augļa orgānu sistēmu attīstības traucējumiem, priekšlaicīgām dzemdībām, neiznēsātu bērnu dzimšanai, nedzīvi dzimušiem bērniem un bērnu mirstībai pirmajā dzīves nedēļā (49,50). Neskatoties uz to, ka medicīniskajā dokumentācijā reģistrēto gadījumu skaits saistībā par vecāku kaitīgajiem dzīvesveida faktoriem bija salīdzinoši neliels, taču datu analīzē tika novērotas sakarības. Pēc faktoru samērošanas (mātes vecums, slimības anamnēzē, jaundzimušā dzimšanas svars, agrīna antenatālā aprūpe), saistība ar paaugstinātām izredzēm jaundzimušo iedzimtiem defektiem novērojama mātes alkohola (OR=1,85) un psihoaktīvo vielu lietošanai (OR=3,61). Pēc pētījuma rezultātiem var secināt, ka grūtniecības novērošanas laikā un pēc dzemdībām īpaša uzmanība jāvelta tiem gadījumiem, kuros konstatē mātes alkohola un psihoaktīvo vielu lietošanu, anamnēzē esošas mātes slimības un augļa nepietiekamu svaru. Šie faktori var kalpot kā indikatori nepieciešamībai jaundzimušo rūpīgi izmeklēt uz potenciāli iespējamu iedzimtu patoloģiju.

Iedzimto anomāliju izplatības mazināšanai dzīvi dzimušo vidū viens no priekšnosacījumiem ir pēc iespējas ātrāk atklāt grūtniecības norises un augļa attīstības traucējumus. Problēma Latvijā ir salīdzinoši vēlna patoloģiju atklāšana. Kā liecina ieraksti analizētajās pacientu medicīnas vēsturēs, vidēji

patoloģija (nervu sistēmas anomālijas, vēdera sienas defekti u.c.) konstatēta tikai 28. grūtniecības nedēļā, atkarībā no patoloģijas diagnožu grupas variācijas bija no 21. līdz 30. grūtniecības nedēļai. Jāņem vērā, ka mākslīgie aborti medicīnisku indikāciju dēļ Latvijā ir pieļaujami līdz 24. grūtniecības nedēļai. Līdz ar to novēlota prenatālā diagnostika ietekmē arī kopējos prevalences rādītājus, kā arī norāda uz to, ka nepieciešams uzlabot prenatālās diagnostikas kvalitāti. Jo pēc literatūras datiem, agrīni atklātie nervu caurulītes, vēdera sienas defekti, hromosomu anomālijas biežāk ir saistīti ar grūtniecības pārtraukšanu. Dati par prenatāli diagnosticētajiem gadījumiem vidēji Eiropā, atbilstoši EUROCAT, ir salīdzinoši augsti, piemēram saistībā ar gastrošīzi – 95%, mugurkaulāja šķeltni – 81%, Dauna sindromu – 72% (51).

Iespēju robežās sasaistot savā starpā minētās datu bāzes un veicot diagnožu atbilstības analīzi, atklājās, ka vidēji 34,8% - 53,8% tiek novērota diagnožu sakritība. Analizējot stacionārā ārstēto zīdaiņu ar iedzimtām anomālijām datus saistībā ar JR informāciju, tika noskaidrots, ka 20% gadījumu dzemdību iestādēs bija atzīme tikai par perinatālā perioda veselības traucējumiem un 38% gadījumu patoloģija netika konstatēta dzimšanas brīdī, kas protams ir saistīts arī ar stacionārā pavadīto neilgo laiku, kas visbiežāk vidēji ir līdz 4 dienām, un līdz ar to ierobežotām iespējām jaundzimušo novērot un padziļināti izmeklēt. Atsevišķas iedzimtās anomālijas manifestējas arī vēlākā vecumā. Piemēram pētījumā Austrālijā, salīdzinot Iedzimto anomāliju reģistru ar bērnu slimnīcas pacientu un ģenētiskā centra datiem, 54% gadījumu novēroja diagnožu atbilstību (41). Izvērtējot iedzimto anomāliju gadījumu aptveri JR, sasaistot savā starpā vairākas datu bāzes, noskaidrojās, ka vidēji 41,3% - 68,2% no iedzimtām anomālijām tiek atklātas dzemdību iestādēs. Salīdzinot iedzimto anomāliju aptveri pa diagnožu grupām, redzams, ka visbiežāk dzemdību iestādēs tiek reģistrēti vizuālie iedzimtie defekti, savukārt viszemākā aptvere ir saistībā ar iedzimtiem sirds defektiem un hromosomu anomālijām. Arī citā līdzīgā reģistrācijas aptveres pētījumā konstatēja, ka

visbiežāk Jaundzimušo reģistru datus, dzimšanas apliecībās tiek norādīti vizuālie iedzimtie defekti, kas ir vieglāk pamanāmi (42).

Lai gan pastāvot iepriekšminētajiem trūkumiem saistībā ar iedzimto anomāliju izplatības un aptveres analīzi, veiktā izpēte ir nozīmīga, jo līdz šim nav veikts tik liela apjoma epidemioloģisks pētījums izmantojot JR datus (tai skaitā sasaistē ar citām datu bāzēm) iedzimto anomāliju izplatības raksturošanai dzīvi dzimušo vidū, kā arī izmantojot uz populācijorientētu kontroles grupu determinējošo riska faktoru savstarpējai salīdzināšanai. Nākotnē reģistru datu, tai skaitā JR, izmantošanai pētniecībā būtisks faktors, kas nodrošinās un palielinās uzkrātās informācijas epidemioloģisko nozīmi, ir datu savstarpējās sasaistes iespējas ar citām uzskaites sistēmām valstī. Tas uzlabos iespēju pilnīgāk analizēt jaundzimušo un zīdaiņu veselību saistībā ar dažādiem perinatālajiem faktoriem.

5. SECINĀJUMI

1. Laika periodā no 2000. - 2010. gadam dzīvi dzimušo prevalence lielajām jeb nozīmīgajām iedzimtām anomālijām Latvijā statistiski ticami samazinājusies gadā par 5,2/10 000. Pa atsevišķām diagnožu grupām statistiski ticams neliels samazinājums vērojams tikai kopējai prevalencei no ekstremitāšu anomālijām - 2,8/10 000 un neliels pieaugums nervu sistēmas iedzimtajām anomālijām - 0,4/10 000.

2. Kopējā iedzimto anomāliju perioda prevalence (2000. – 2010.) dzīvi dzimušajiem pieaug līdz ar mātes vecumu. Vidējais mātes vecums jaundzimušajiem, kuriem reģistrētas iedzimtās anomālijas (27,7 gadi) ir lielāks nekā jaundzimušajiem, kuriem nav patoloģijas (26,9 gadi), starpība statistiski ticama – 0,74 gadi.

3. Mātēm vecumā līdz 19 gadiem vērojamas augstākas izredžu attiecības jaundzimušo lūpas un aukslēju šķeltnei (OR=1,8); vēdera priekšējiem sienas defektiem (OR=2,0) un hromosomu anomālijām (OR=2,4) salīdzinājumā ar mātēm vecumā no 20 - 34 gadi. Mātēm vecumā 35 un vairāk gadi vērojamas augstākas izredžu attiecības, ka jaundzimušais piedzims ar hromosomu anomālijām (OR=5,3) nekā mātēm vecumā no 20 - 34 gadi.

4. Laika periodā no 2000. - 2010. gadam statistiski ticami samazinās gan perinatālā (par 0,2 gadījumiem gadā uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem), gan zīdaiņu (par 0,2/1000 dzīvi dzimušiem) mirstība no iedzimtām anomālijām, samazinoties arī kopējai perinatālajai (par 0,5/1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem) un zīdaiņu (par 0,5 gadījumiem gadā uz 1000 dzīvi dzimušiem) mirstībai.

5. Daudzfaktoru analīzes rezultāti norāda augstākas iedzimto anomāliju izredzes (OR) jaundzimušajiem saistībā ar šādiem mātes un jaundzimušo veselību raksturojošiem faktoriem: mātes vecums, vēlīna antenatālā aprūpe, mātes slimības (sifiliss, pārējās seksuāli transmisīvās slimības, cukura diabēts, grūtniecības cukura diabēts, uroģenitālās sistēmas slimības), medicīniskie aborti anamnēzē, mātes alkohola un psihoaktīvo vielu lietošana, jaundzimušā zems dzimšanas svars.

6. Dzemdību iestādēs visbiežāk un pilnīgāk tiek diagnosticēti vizuālie iedzimtie defekti jaundzimušajiem: lūpas šķeltne un aukslēju šķeltne, ekstremitāšu anomālijas, savukārt visnepilnīgāk - iedzimtās asinsrites sistēmas kroplības un hromosomu anomālijas.

7. Iedzimto anomāliju prenatalā diagnostika ir novēlota, vidēji 28. grūtniecības nedēļā.

8. Iedzimto anomāliju kopējās prevalences uzskaites datus ietekmē: medicīniskās dokumentācijas ierakstu kvalitāte, tostarp apstiprinātās gala diagnozes precizēšana reģistros, kā arī vēlīni atklātie iedzimto anomāliju

gadījumi zīdaiņiem līdz gada vecumam un visaptverošas informācijas trūkums saistībā ar grūtniecības pārtraukšanu augļa iedzimto defektu dēļ.

9. Iedzimto anomāliju izplatības rādītāju analīzi aprūtinā valstī esošo datu bāzu neatkarīgā darbība dažādu struktūru ietvaros un tajās esošās informācijas problemātiskā savienošana. Savstarpējās sasaistes iespējas palielinātu uzkrātās informācijas lietderību gan pētniecībā, gan praktiskajā medicīnā.

Promocijas darbā izvirzīto hipotēžu apstiprinājums

Pirmā hipotēze, ka iedzimto anomāliju prevalences izmaiņas ietekmē māšu vidējā vecuma pieaugums tiek apstiprināta daļēji. Novēro, ka mātēm pēc 35 gadu vecuma iedzimto anomāliju izplatības rādītāji dzīvi dzimušajiem ir augstāki nekā jaunākajās vecuma grupās. Tajā pašā laikā kopējai iedzimto anomāliju prevalencei samazinoties, neskatoties uz dzemdētāju vidējā vecuma pieaugumu.

Otrā hipotēze, ka mirstības rādītāju no iedzimtām anomālijām izmaiņas nosaka kopējās perinatālās un zīdaiņu mirstības tendences tiek apstiprināta daļēji. Analizētajā laika periodā samazinoties gan perinatālai, gan zīdaiņu mirstībai no iedzimtām anomālijām, samazinās arī kopējā perinatālā un zīdaiņu mirstība. Kā arī nelielu samazinājumu vēro nāves cēloņu struktūrā perinatālajā un postneonatālajā periodā no iedzimtām anomālijām. Taču kopējās mirstības samazinājums ir straujāks, nekā mirstībai no iedzimtām anomālijām, kas gadu dinamikā ir diezgan stabila.

Trešā hipotēze, ka mātes kurām dzimuši jaundzimušie ar iedzimtām anomālijām riskantāk izturas pret antenatālo aprūpi un savu veselību tiek apstiprināta, jo daudzfaktoru analīzes rezultāti, izmantojot kā kontroles grupu datus par veselajiem jaundzimušajiem, norāda iedzimto anomāliju izplatības

saistību ar mātes vēlīnu antenatālās aprūpes uzsākšanu, mātes slimībām anamnēzē un mātes alkohola un psihoaktīvo vielu lietošanu.

Ceturtnā hipotēze, ka prevalences rādītājus ietekmē prenatālā diagnostika un reģistrācijas sistēmas pilnīgums valstī tiek apstiprināta, jo savstarpējā datu sasaistes rezultātu analīze atklāja, ka vidēji 41,3% - 68,2% no iedzimtām anomālijām tiek atklātas dzemdību iestādēs.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Konstatētās problēmas iedzimto anomāliju prevalences aprēķinos pamato nepieciešamību pilnveidot valstī iedzimto anomāliju reģistrācijas sistēmu:

- nodrošinot savstarpējo sasaisti jeb atgriezenisko informācijas apmaiņu starp Jaundzimušo reģistru un stacionāriem par iedzimto anomāliju diagnozes apstiprināšanu vai precizēšanu pēc izrakstīšanās no dzemdību nodaļas (veicinot medicīniskās dokumentācijas „Jaundzimušā kartes papildtalona” aizpildīšanu ārstniecības iestādēs un nosūtot to Jaundzimušo reģistram);

- uzlabojot Jaundzimušā reģistra un Iedzimto anomāliju reģistra sasaisti vai datu apmaiņu par iedzimto anomāliju gadījumiem;

- Iedzimto anomāliju reģistra attīstība un pievienošanās EUROCAT datu bāzei, lai nodrošinātu visaptverošus statistikas datus par Latviju, kā arī starptautiski salīdzināmus datus un nodrošinātu uzskaiti par postneonatālajā periodā atklātajiem iedzimto anomāliju gadījumiem zīdaiņiem.

2. Primārās veselības aprūpes speciālistiem (ģimenes ārstiem, medicīnas māsām) profilakses darbā sniegt informāciju un vārst uzmanību reproduktīvā vecuma sievietēm, tās izglītojot par kaitīgā dzīvesveida faktoriem, hronisko, akūto slimību ārstēšanas iespējām, par antenatālās aprūpes ietekmi uz

grūtniecības iznākumu, lai uzlabotu sieviešu zināšanas un veicinātu atbilstošu rīcību ar ģimenes plānošanu saistītajos jautājumos.

3. Dzemdībpalīdzības speciālistiem (ginekologiem, vecmātēm) situācijā, kad grūtniecības procesā tiek noskaidroti tādi riska faktori, kā mātes slimības (cukura diabēts, seksuāli transmisīvās, uroģenitālās slimības), spontānie, medicīniskie aborti anamnēzē, smēķēšana, psihoaktīvo vielu lietošana, augļa nepietiekams svara pieaugums, nepieciešams vēl rūpīgāk izvērtēt sonogrāfijas apskates rezultātus un apsvērt nepieciešamību veikt papildus izmeklēšanas metodes, lai izslēgtu augļa iedzimtās patoloģijas.

4. Neonatologiem, pediatriem, ģimenes ārstiem pievērst pastiprinātu uzmanību gadījumos, kad jaundzimušajiem dzemdību iestādēs diagnosticēti perinatālā perioda stāvokļi, kas var kalpot kā nespecifiski marķieri iedzimto anomāliju paaugstinātam riskam.

5. Sabiedrības veselības veicināšanas un izglītības programmās par seksuālo un reproduktīvo veselību pievērst uzmanību ne tikai faktoriem, kas saistīti ar kontracepciju, ģimenes plānošanu, neauglību, bet arī akcentēt jautājumus saistībā ar iedzimto anomāliju novēršamajiem riska faktoriem un profilakses iespējām.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. The world health report 2005: Make every mother and child count // World Health Organization, 2005. – Pp. – 2, 6, 17, 19, 80, 106, 153.
2. Christianson A., P. Howson C.P., Modell B. Global report on birth defect // March of dimes New York, 2006. - Pp. 2 - 9, 14 – 17, 22
3. World Health Organization. Birth defects. Report by Secretariat // Sixty-third World health assembly Provisional agenda item 11.7. A63/10, 1 April 2010. - Pp. 1-7.
4. Adams M.M., Alexander G.R., Kirby R.S., Wingate M.S. Infant morbidity. Birth defects // Perinatal epidemiology for public health practice, 2009. - Pp. 137-142.
5. Lowdermilk D.L., Perry S.E., Cashion K. et al. Newborn complications. Hemolytic disorders and congenital anomalies // Maternity and women's health care. – 10th edition, 2011. – 873.
6. Boyd P. A., Armstrong B., Dolk H. et. al. Congenital anomaly surveillance in England - ascertainment deficiencies in the national system // British Medical Journal, 2005; 1: 1-5.
7. Patel Z.M., Adhia R.A. Birth defects surveillance study // Indian J Pediatr, 2005; 72 (6): 489-491.
8. Special Report: The Status of Health in the European Union: Congenital Malformations. EUROCAT Central Registry. June 2009:4 // <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Con-Malfs.pdf> (sk.15.04.2012.)
9. Munim S., Nadeem S., Khuwaja N.A. The accuracy of ultrasound in the diagnosis of congenital abnormalities // J Pak Med Assoc, 2006; 56 (1): 16-18.
10. Tomatir A.G., Demirhan H., Sorkun H.C. et. al. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey // Genetics and Molecular Research, 2009; 8 (1): 19-27.
11. Savitz D.A., Hertz-Picciotto I., Poole C. et. al. Epidemiologic Measures of the Course and Outcome of Pregnancy // Epidemiol Rev, 2002; 24: 91–101.
12. Society for reproductive, endocrinology and infertility // <http://www.ivf1.com/age-birth-defects/> (sk.20.02.2012.)
13. Statistikas dati par 2011. gadu. Mirstība. Slimību profilakses un kontroles centrs // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 01.08.2012.)
14. European Health for All Database (HFA-MDB). World Health Organization Regional Office for Europe. Updated: January 2012 // <http://data.euro.who.int/hfamdb/> (sk.05.02.2012.)
15. 08.05.2008. likums "Grozījumi Ārstniecības likumā", spēkā ar 11.06.2008.
16. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata 2010. / Veselības Ekonomikas centrs – 12. izdevums – Rīga, 2011. – 1, 183., 186., 187. lpp.
17. Skrulle J., Štāle M., Upmale S. Mātes un bērna veselība perinatālajā periodā // Sabiedrības veselības aģentūra 2009. – 19.-20. lpp.
18. MK Rīkojums Nr. 504. Sabiedrības veselības pamatnostādnes 2011. – 2017. gadam. 05.10.2011.

19. MK Rīkojums Nr. 269. Mātes un bērna veselības uzlabošanas plāns 2012.-2014. gadam. 19.06.2012.
20. MK noteikumi Nr. 574 Grozījumi Ministru kabineta 2006. gada 25. jūlija noteikumos Nr. 611. Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība. 21.08.2012.
21. European health for all databases (HFA-DB). World Health Organization Regional Office for Europe. Updated: January 212. // <http://data.euro.who.int/hfad/b/> (sk.10.05.2012.)
22. DH/DETR/Environment Agency Joint Research Programme on the Possible Health Effects of Landfill Sites. A Study of the geographical variation in overall rates of congenital abnormalities and the rates of specific abnormalities // Project LSHTM/00/2, 2003. – Pp. - 1-6.
23. Vrijheid M., Dolk H., Stone D. et. al. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly // Arch Dis Child, 2000; 82: 349-352.
24. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005; 90: 355-357.
25. Lubaua I. Ehonokardiogrāfisks koronārās asinsrites hemodinamisks un anatomisks vērtējums bērniem ar iedzimtām sirdskaitēm. RSU, Rīga 2006. – 66., 105. lpp.
26. Mozgis Dz.. Klīniskie, morfoloģiskie un biomehāniskie iedzimto anorektālo anomāliju pētījumi. RSU, Rīga 2004.
27. Ābola Z. Barības vada atrēzija – klīniskie un morfofunkcionālie pētījumi. RSU, Rīga 2007.
28. Lāce B., Barkāne B., Akota I. The most common genetic syndromes and associated anomalies in Latvian patients with cleft lip with or without palate // Stomatologija, 2006; 8 (2): 57-60.
29. Nagle E., Teibe U., Balode I. Craniofacial morphology in parents of cleft children and healthy individuals // Stomatologija, 2006; 8 (2): 53-6.
30. Werler M.M. Birth defects // Louis G.B., Platt R. Reproductive and perinatal epidemiology, 2011. – Pp. – 184-206.
31. Pētersons A., Ābola Z., Villeruša A. u.c. Uz modernām tehnoloģijām balstītu iedzimtu patoloģiju diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrāde bērniem. // Autoru kolektīvs Valda Pīrāga redakcijā. Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības, Rīga 2009. – 77. - 93. lpp.
32. Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija. Desmitā (10.) redakcijas (SSK-10). 1. Sējums // Pasaules Veselības organizācija, 1992; 7. nodaļa.
33. Wilson G.N. Birth defects and syndromology // Pediatric genetics: short course, 2000. – Pp. 4., 5., 254 – 260.
34. Czeizel AE. Birth defects are preventable // Int J Med Sci, 2005; 2: 91-92.
35. Coding of EUROCAT Subgroups of Congenital anomalies // <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/malformationcodingguides> (sk. 12.04.2012.).
36. Peacock J.L., Peacock P.J. Oxford handbook of medical statistics, 2011. – 162. – 165., 268. – 269., 406. – 411.
37. Vittinghoff E., Glidden D.V., Shiboski S.C., McCulloch C.E. Regression methods in biostatistics, 2005. – Pp. – 44. – 53.

38. Larsen H., Nielsen L.G., Bendsen J. et al. Predictive value and completeness of the registration of congenital abnormalities in three Danish population -based registries // *Scand J Public Health*, 2003; 31 (12): 13 - 16.
39. Gissler M., Louhiala P., Hemminki E. Nordic Medical Birth Registers in epidemiological research // *Eur J Epidemiol*, 1997; 13: 169 – 175.
40. Irgens L.M. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years // *Acta Obstet Gynaecol Scand*, 2000; 79: 435 - 439.
41. Riley M., Phyland S., Halliday J. Validation study of the Victorian Birth Defects Register // *J Paediatr Child Health*, 2004; 40: 544 – 548.
42. Honein M.A., Paulozzi L.J. Birth defects surveillance: assesing the „Gold standard” // *Am J of Public Health*, 1999; 89 (9): 1238 – 1240.
43. LR Centrālā statistikas pārvalde. Statistikas datu bāzes // <http://data.csb.gov.lv/DATABASE/Iedz/Iedzīvotāji%20B%20Dzimsība/Vēl%20nepārrēķināti%20dati%20pēc%202011.gada%20tautas%20skaitīšanas%20rezultātiem/Vēl%20nepārrēķināti%20dati%20pēc%202011.gada%20tautas%20skaitīšanas%20rezultātiem.asp> (sk.10.04.2012.)
44. Hollier L.M., Leveno K.J., Kelly M.A. et al. Maternal age and malformations in singleton births // *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 701 – 706.
45. Loane M., Dolk H., Morris J.K. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies // *BJOG*, 2009; 116: 1111 – 1119.
46. Smith L.K., Budd J.L.S., Field D.J., Draper E.S. Socioeconomic inequalities in outcome of pregnancy and neonatal mortality associated with congenital anomalies: population based study // *BMJ*, 2011; 343: 1 – 9.
47. Malcoe L.H., Shaw G.M., Lammer E.J., Herman A.A. The effect of congenital anomalies on mortality risk in white and black infants // *Am J of Public Health*, 1999; 89 (6): 887-892.
48. Costa C.M.S., Gama S.G.N., Leal M.C. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors // *Cadernos de Saude Pblica*, 2006; 22 (11): 2423-2431.
49. El-Mohandes A., Herman A.A., El-Khorazaty M.N. et. al. Prenatal Care Reduces the Impact of Illicit Drug use on Perinatal Outcomes // *Journal of Perinatology*, 2003; 23: 354 – 360.
50. Wolfe E.L., Davis T., Guydish J., Delucchi K.L. Mortality Risk Associated with Perinatal Drug and Alcohol Use in California // *J Perinatol*, 2005; 25 (2): 93 – 100.
51. EURO – PERISTAT project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal health report, 2008. – Pp. – 51. – 53., 168 – 177.

PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. A.Villeruša, I. Zīle, L. Lagūna, A. Pētersons. Iedzimto patoloģiju izplatība Latvijā // RSU zinātniskie raksti 2008, Rīga, 2009, lpp.
2. Villeruša A., Zīle I., Pētersons A. Registration of congenital anomalies in Latvia // Collection of Scientific papers 2009. Research articles in medicine & pharmacy, Rīga, RSU, 2010, 103. - 106. lpp.
3. I. Zīle, A.Villeruša, A. Pētersons. Iedzimto anomāliju izplatības raksturojums jaundzimušajiem pēc mātes dzīvesvietas // RSU zinātniskie raksti 2009, Rīga, 423. - 434. lpp.
4. I. Zīle, A. Buza, A. Villeruša. Mirstības analīze jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām // Statistikas zinātnisko pētījumu rezultāti 2010, Rīga, Centrālā statistikas pārvalde, 303.-311.lpp.
5. I. Zīle, A. Gederte, A. Villeruša. Kopējā perinatālā mirstība un perinatālā mirstība no iedzimtām anomālijām Latvijā 2000. - 2009. gadā // RSU zinātniskie raksti 2011 (1.sējums), Rīga, 208. – 216. lpp.
6. Ebela I., Zīle I., Zakis A., Folkmanis V., Rumba-Rozenfelde I. Mortality of children under five and prevalence of newborn congenital anomalies in relation to macroeconomic and socio-economic factors in Latvia // Medicina (Kaunas), 2011; 47 (12): 667 - 674.

Tēzes

1.I. Zīle, A.Villeruša. Iedzimto hromosomu anomāliju izplatība jaundzimušajiem saistībā ar mātes vecumu // RSU Zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2009, 164. lpp.

2.I. Zīle, A.Villeruša. Iedzimto anomāliju izplatību ietekmējošie faktori jaundzimušo vidū Latvijā // RSU Zinātniskā konference, tēzes, Rīga 2010, 64. lpp.

3.I. Zīle, A.Villeruša. Asinsrites un balsta un kustību sistēmas iedzimtās kroplības ietekmējošie faktori jaundzimušajiem // RSU Zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2010, 121. lpp.

4. I. Zīle, A.Villeruša. Zīdaiņu ar iedzimtām anomālījām mirstības struktūra 2000.-2007. gadā pēc nāves cēloņa pamatdiagnozes // RSU Zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2011, 267. lpp.

5. I. Zīle, A.Villeruša. Iedzimto anomāliju izplatība jaundzimušajiem (2000.-2010.) // RSU Zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2012, 197. lpp.

6.Villerusa A., Laguna L. Zile I. Prevalence of congenital anomalies in Latvia in 2000 – 2005 // European Journal of Public health 2008.

7. Zile I., Villerusa A. A survival analysis of newborns with congenital anomalies in Latvia from 2000 to 2007 // European Journal of Public health 2010; 20 (1): 240.

8. Zile I., Villerusa A. Correspondence between the diagnoses at birth and death of infants with the most common congenital anomalies in Latvia // Journal of Inherited metabolic disease 2011; 34 (1): 11.

9. Zile I., Villerusa A. Epidemiological analysis of prevalence and mortality rate of newborns' Down syndrome in Latvia // NordicEpi 2011, Abstract Book. – Pp. - 30.

10. Zile I., Villerusa A. Analysis of newborn mortality due to congenital anomalies associated with perinatal period risk factors // Journal of epidemiology & Community health, 2011, 65 (1): 471 - 472.

11. Zile I., Villerusa A. Epidemiological analysis of prevalence of newborns neural tube defects in Latvia // ISMCK 2011, Abstract book, Tomus 66, 1 (1): 213.

12. Zile I., Villerusa A. Analysis of newborns' neonatal deaths due to congenital anomalies correlation with antenatal and neonatal characteristics in Latvia // European Journal of Public health 2011, 21 (1): 211.

13. Zīle I., Villeruša A. Infant mortality due to congenital anomalies in Latvia in relation with macroeconomic indicators // Nordstat, 2012. – Pp. – 77.

14. Zīle I., Kviļūna D., Villeruša A. Prevalence of surgical congenital anomalies of newborns in Latvia (2000 – 2010) // Final programme and abstracts book, RSU, Riga, 2012. – Pp. - 53.

15. Zīle I., Villeruša A. Congenital anomalies of newborns and associated maternal risk factors in Latvia // Abstracts — 45th Annual SER Meeting. Minneapolis, MN, June 27(eve)-30, 2012 – 230S.

16. Villeruša A., Zīle I. Congenital anomalies of newborns related by maternal age and associated antenatal risk factors in Latvia // 9th European IUHPE Health promotion Conference. Abstract Compendium, 2012.

17. Zīle I., Villeruša A. The association between major birth defects of newborns and maternal age in Latvia // European Journal of Public health 2012, 22 (2): 236.

PATEICĪBAS

Promocijas darba autore izsaka vislielāko pateicību:

Darba vadītājai: profesorei Anitai Villerušai par padomiem un iedrošināšanu visā doktorantūras studiju un promocijas darba tapšanas laikā.

Rīgas Stradiņa universitātes Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedras kolektīvam par draudzīgo atbalstu un padomiem.

BKUS (t.sk. arhīvam) par iespēju izmantot statistikas datus pētniecības nolūkos.

Slimību profilakses un kontroles centra darba kolēģiem par atsaucību un iejūtību darba tapšanas gaitā un Centram par iespēju izmantot statistikas datus pētniecības nolūkos.

Kā arī paldies manai ģimenei par atbalstu un izpratni pētniecības radošajā procesā.

Pētnieciskais darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedrā ar ESF Nacionālās programmas “Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem” projekta “Atbalsts doktorantūras un pēcdoktorantūras pētījumiem medicīnas zinātnēs” un ESF projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu.