

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

NATĀLIJA VEDMEDOVSKA

Augļa intrauterīna augšanas aizture.

Specialitāte: Dzemdniecība un ginekoloģija

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Darba vadītāja: Dr. med. Asoc. Prof. *Dace Rezeberga*
Zinātniskais konsultants: Dr. Med. Prof. *Gilberts Donders*

Rīga, 2011

Pētījums veikts Rīgas Dzemdību namā
Histoloģiskās analīzes veiktas RSU Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā,
Patoloģijas nodaļā

Darba vadītāja: Medicīnas zinātņu doktore, RSU Dzemdniecības un
ginekoloģijas katedras asociēta profesore Dace Rezeberga
Zinātniskais konsultants: Medicīnas zinātņu doktors, profesors Gilberts
Donders Leuven universitāte, Beļģija

Recenzenti:

Medicīnas zinātņu doktors, profesors Aigars Pētersons (Rīga Stradiņa
Universitāte, Latvija)

Medicīnas zinātņu doktore, Professore Ruta Nadisauskiene (Kaunas Universitāte,
Lietuva)

Medicīnas zinātņu doktors, asociētais profesors Povilas Sladkevicius (Malmes
universitāte, Zviedrija)

PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE

Intrauterīna augļa augšanas aizture (IUAA) ir stāvoklis, kad auglis nevar sasniegt savu ģenētiski determinēto izmēru/svaru (ACOG, 2001). Auglim apstiprina augšanas aizturi, ja ultrasonogrāfiskie mērījumi, īpaši augļa vēdera apkārtmērs un aprēķinātais augļa dzimšanas svars ir zem 10. percentīles attiecīgajam gestācijas laikam un dzimumam. Termins mazs gestācijas laikam (MGL) attiecināms uz *jaundzimušajiem* ar dzimšanas svaru zem 10. percentīlēm attiecīgajam gestācijas laikam un dzimumam. Intrauterīna augļa augšanas aizture vidēji populācijā sastopama no 5 līdz 10 % visu grūtniecību. Ap 40% no augļiem ar svaru zem 10. percentīlēm ir konstitucionāli mazi, bet veseli (*Alberi, 2007*).

IUAA ir viens no nozīmīgākajiem perinatālās saslimstības un mirstības cēloņiem jaundzimušajiem un bērniem ar ilgtermiņa veselības problēmām.

Jaundzimušā aprūpē IUAA gadījumi prasa speciālu uzmanību, jo augšanā atpalikušiem bērniem ātrāk un biežāk attīstās komplikācijas perinatālajā periodā, piemēram, asfiksija, mekonija aspirācijas sindroms, respiratora distresa sindroms (RDS), masīva pulmonāla asiņošana, hroniskas plaušu slimības, hipotermija, hipoglikēmija, hipokalcinēmija, policitēmija-hiperviskozitāte, intraventrikulāra asiņošana, sepse, nekrotizējošs enterokolīts un koagulācijas traucējumi (*Hackett, 1987; Aucott, 2004*). IUAA tiek saistīta ar augstu antenatālu, intra- un neonatālu mirstību gan neiznēsātiem, gan arī iznēsātiem jaundzimušajiem (*Cnattingsius, 1998*). 40% no visiem antenatāli bojā gājušiem augļiem bez anatomiskām malformācijām konstatēja mazu dzimšanas svaru (*Gardosi, 1998*). Intrauterīni augšanā atpalikušiem jaundzimušajiem novēro uzmanības deficītu, bet bērnības periodā atpaliek motoriskā, kognitīvā un sociālā attīstība (*Figueras, 2009; Zubrick, 2000; Dubois un Girard, 2006*). Fitzhardings un Stevens novēroja krampjus un parēzes 7 % bērnu ar IUAA vecumā no 4-6 gadiem. 1/3 no IUAA bērniem nekad dzīvē nesasniedz normālu augumu (*Fitzhardinge, 1989*).

Šādiem bērniem ir paaugstināts dažādu hronisko slimību attīstības risks turpmākajā dzīvē un ir ģenētisku anomāliju risks, jo ģenētiski pārmantotas slimības var sākt

izpausties dažādos dzīves periodos, bet dzimšanas brīdī konstatē tikai mazu dzimšanas svaru (*Kaiser, 2009*).

Augļa augšanas traucējumu iemesli var būt dažādi un joprojām nav vispusīgi izpētīti (*Maulik, 2006b*). Mātes hipertensija, nieru un autoimūnās slimības, kaitīgie ieradumi un medikamentu lietošana ir literatūrā aprakstītie mātes riska faktori. Ir zināms, ka mātes diētas īpatnības un smēķēšana var ietekmēt augļa augšanu (*Maulik, 2006b; Ramon, 2009*). Iepriekšējās grūtniecības sarežģījumi (nedzīvi dzimuši augļi, spontāni aborti, IUAA) paaugstina IUAA attīstības risku (*McCovan, 2009*). Pastāv korelācija starp mātes raksturlielumiem un placentas patoloģisku augšanu ar sekojošu samazinātu placentāro svaru un novirzēm augļa augšanā (*Baptiste-Roberts, 2008*).

Medicīniskajā literatūrā joprojām ir daudz, dažkārt pilnīgi pretrunīgi uzskati par taktiku un ārstēšanu IUAA gadījumā, ka arī neeksistē universālas diagnostikas metodes.

Augļa augšanas novērtēšana ar atkārtotiem ultrasonogrāfiskiem augļa biometrijas mērījumiem kombinācijā ar doplerometriskajiem izmeklējumiem paaugstina IUAA diagnozes precizitāti un nosaka grūtniecības vadīšanas stratēģiju, ārstēšanu un dzemdību vadīšanas taktiku.

Neskatoties uz to, ka lēna augšana pēc Latvijas statistikas datiem 2008. gadā bija sastopama 12,5 no 1000 laicīgi dzimušiem jaundzimušajiem un 17,5 no 1000 priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem, Latvijā IUAA riska faktori grūtniecēm nav precizēti. Mērķtiecīgi placentu morfoloģiski izmeklējumi Latvijā līdz šim arī nav veikti.

Ņemot vērā iepriekš aprakstītos faktus, mūsu pētījums ir veltīts mātes un augļa IUAA riska faktoru izpētei un iespējām agrīni diagnosticēt IUAA, uzlabot prognozi un izvēlēties optimālu grūtniecības un dzemdību vadīšanas taktiku, izmantojot doplerometriskos izmeklējumus.

Pētījuma rezultātus var izmantot uz pierādījumiem balstītas un izmaksu efektīvas grūtnieču aprūpes skrīningprogrammas un jaundzimušo izmeklēšanas vadlīniju izstrādāšanā Latvijā, nolūkā samazināt IUAA radīto grūtniecības sarežģījumu risku, kā arī perinatālo saslimstību un mirstību.

DARBA MĒRĶIS UN UZDEVUMI

Darba pētījuma **mērķis** ir noteikt riska grupas un sniegt zinātniski pamatotas rekomendācijas grūtniecības vadīšanas stratēģijas izstrādāšanai Latvijā attiecībā uz gestācijas laikam maza svara jaundzimušajiem.

Šī mērķa sasniegšanai tika izvirzīti sekojoši **uzdevumi**:

- 1) noteikt IUAA riska faktoros no mātes un augļa puses
- 2) izvērtēt mātes un augļa hemodinamikas pārmaiņas, kas ietekmēja dzemdību vadīšanas taktiku, kā arī grūtniecības iznākumu;
- 3) noteikt placentas strukturālo anomāliju un mikroskopisko pārmaiņu ietekmi uz fetoplacentāro asinsriti un augļa intrauterīno augšanu.

DARBA HIPOTĒZES

- 1) Intrauterīnās augļa augšanas aizturi Latvijā ietekmē gan mātes, gan augļa faktori.
- 2) Placentas morfoloģiskas izmaiņas un nabassaites patoloģija ir vieni no iemesliem intrauterīnas augļa augšanas aiztures attīstībai.
- 3) Grūtniecība IUAA gadījumā Latvijā ne vienmēr tiek vadīta atbilstoši uz pierādījumiem balstītai praksei; tāpēc nepieciešams sniegt zinātniski pamatotas rekomendācijas vadlīniju izstrādāšanai.

DARBA ZINĀTNISKĀ NOZĪME

- 1) Veikts pētījums par IUAA grūtniecēm.

- 2) Tiek izvērtēti mātes un augļa riska faktori.
- 3) Izanalizēti augļa hemodinamikas rādītāji, ieskaitot asins plūsmu augļa kreisajā portālaļajā vēnā un liesas artērijā.
- 4) Apkopoti dati par placentas makroskopiskām un mikroskopiskām pārmaiņām IUAA gadījumā un to korelāciju ar doplerometriskajiem rādītājiem.

DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

Promocijas darbs uzrakstīts angļu valodā. Tas sastāv no 15 nodaļām: ievada, pētījuma aktualitātes, literatūras apskata, pētījuma mērķiem un uzdevumiem, darba hipotēzēm, zinātniskās nozīmības, materiāliem un metodēm, rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, klīniskām rekomendācijām, literatūras saraksta, oriģinālo publikāciju saraksta, pielikuma un pateicībām. Kopējais darba apjoms ir 166 lappuses, tai skaitā 23 tabulas un 33 attēli, kā arī viens pielikums. Literatūras sarakstā ietverti 302 izmantoto literatūras avotu nosaukumi.

PĒTĪJUMA APROBĀCIJA

Par promocijas darba materiāliem ir sniegti 14 ziņojumi konferencēs un kongresos (tai skaitā 12 - starptautiskos pasākumos). Ziņojumu nosaukumi un konferenču/kongresu saraksts pievienots kopsavilkuma noslēgumā.

PUBLIKĀCIJAS PAR DARBA TEMATU

Promocijas darba rezultāti 6 reizes publicēti recenzējamos zinātniskajos izdevumos. Publikāciju saraksts pievienots kopsavilkuma noslēgumā.

MATERIĀLI UN METODEDES

Prospektīvs gadījuma kontroles pētījums tika veikts Rīgas Dzemdību namā no 2007. gada maija līdz 2009. gada decembrim.

Grūtnieces tika informētas par pētījuma mērķiem un metodēm un parakstīja informēto piekrišanu. Pētījums atbilda Helsinku deklarācijas standartiem un tika apstiprināts Rīgas Stradiņa Universitātes Ētikas komitejā.

1. Pacientes

Pētījuma tika iekļautas 352 pacientes. Deviņdesmit deviņas grūtnieces, stacionētas Rīgas Dzemdību namā ar antenatāli apstiprinātu IUAA diagnozi, tika iekļautas pētījumā, kā **gadījuma (pētījuma) grupa**.

Grūtnieces iekļaušanas kritēriji pētījumā:

- Ultrasonogrāfiski aprēķināts dzimšanas svars zem 10. percentīlēm attiecīgajam gestācijas laikam un dzimumam.
- Grūtnieces ar vienaugļa grūtniecību.
- Grūtnieces, kuras plāno dzemdības Rīgas Dzemdību namā.

Grūtnieces izslēgšanas kritēriji pētījuma:

- Grūtnieces ar daudzaugļu grūtniecību.
- Grūtnieces ar Rh Izoimunizāciju.
- Grūtnieces atteikums.

Kopā pētījumā tika iekļautas 253 pacientes kā kontroles grupa. Lai izslēgtu pacientu selekcijas kļūdas, tika veidotas divas kontroles grupas.

Brīdī, kad tika iekļauts gadījums ar IUAA, kā kontroles grupas pacients tika iekļauta nākamā grūtniece ar atbilstošu augļa attīstību tādā pašā grūtniecības laikā kā gadījuma pacients (publikācijas I-V); n=99. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji bija tādi paši kā pētījuma grupā.

Otras kontroles grupas (publikācija VI) iekļaušanas kritēriji pētījumā:

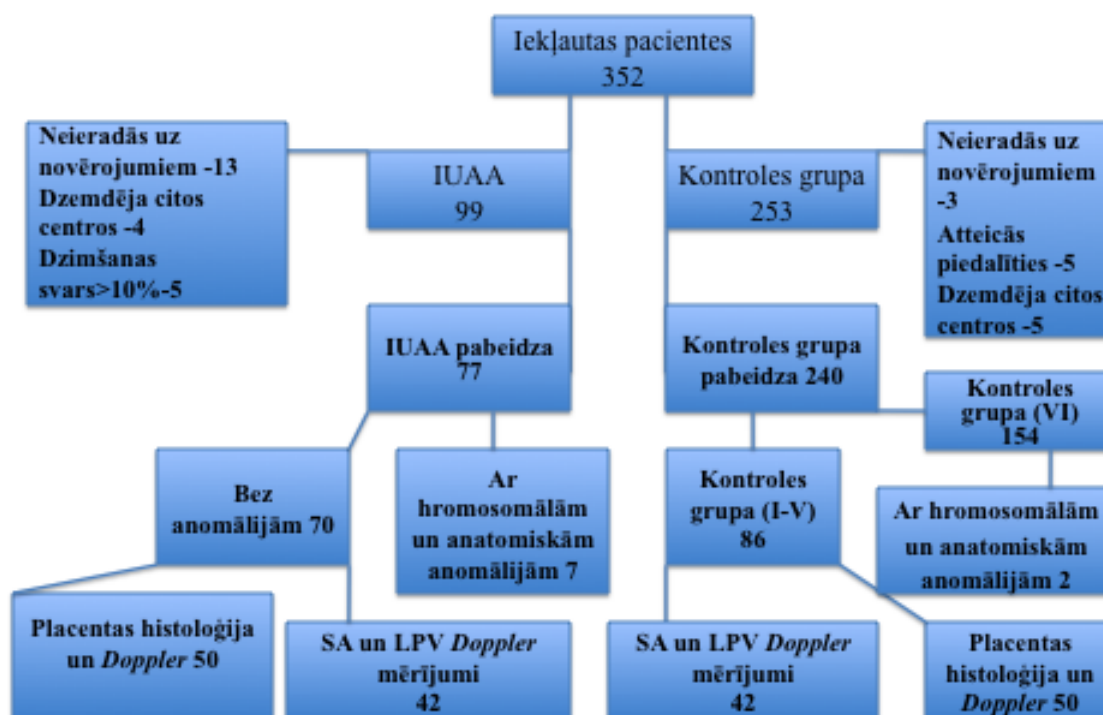
Tika iekļautas katras nākošas divas pacientes, kas dzemdēja pēc pētījumā iekļautā IUAA gadījuma, neatkarīgi no jaundzimušā svara, n=154.

Grūtnieces izslēgšanas kritēriji pētījuma:

- Grūtnieces ar daudzaugļu grūtniecību;
- Grūtnieces ar Rh izoimunizāciju

2. Pētījuma dizains

Grūtnieces, kas tika stacionētas Rīgas Dzemdību namā ar antenatāli apstiprinātu IUAA diagnozi, tika iekļautas pētījumā kā **gadījuma grupa**. Kontroles grupas pacientes tika iekļautas pētījumā atbilstoši protokolam un mērķim. Pētījumā par mātes faktoru ietekmi (publikācija I) un pētījumos par placentas histoloģiskiem izmeklējumiem (publikācija II un III) un doplerometriskiem mērījumiem (publikācija IV un V) tika iekļauta nākamā paciente ar identisku grūtniecības laiku un normāli attīstītu augli pēc diagnosticētas intrauterīna augļa augšanas aiztures gadījuma. Pētījuma abu grupu pacientēm tika speciāli izstrādāta un aprobēta anketa, kurā tika iekļauti literatūrā aprakstītie IUAA riska faktori. Pētījumā par perinatāliem iznākumiem (publikācija VI) katras nākošās divas pacientes, kas dzemdēja pēc apstiprinātā IUAA gadījuma, neatkarīgi no jaundzimušā svara, tika iekļautas kā kontroles grupa. Šim pētījumam tika izstrādāta anketa ar jautājumiem, uz kuriem atbildes varēja atrast dzemdību vēsturē.



3. Pētījuma grupu raksturojums

317 pacientes no 352 atlasītajām sekmīgi pabeidza pētījumu. No 99 augļiem ar ultrasonogrāfiski aprēķinātu svaru zem 10. percentīles attiecīgajam gestācijas laikam un dzimumam, 22 izstājās dažādos tā posmos: 5 jaundzimušie bija ar dzimšanas svaru virs 10. percentīles, 4 pacientes dzemdēja citā perinatālajā centrā, un 13- neieradās uz turpmākiem novērojumiem. **77 gadījumi**, no kuriem 7 bija ar dažādām hromosomālām un anatomiskām anomālijām tika iekļauti analizē.

No 99 grūtniecēm iekļautām **I-V kontroles apakšgrupās**, analīzei bija pieejamas 86 - 13 izstājās no pētījuma dažādos posmos: 5 pacientes atteicās veikt atkārtotus ultrasonogrāfijas izmeklējumus, 5 - dzemdēja citos perinatālos centros, 3- pazuda no tālākas novērošanas (skat. *attēlu N 1*). Tā kā Latvijas Zinātņu Padomes finansējums turpinājās līdz 2009. gada decembrim, histoloģiski tika izmeklētas 100 placentas (50 gadījumi un 50 kontroles). Atbilstoši tika analizētas korelācijas starp placentas strukturālajām izmaiņām un doplerometriskajiem mērījumiem šajās grupās. Doktorantūras studiju laikā autore specializējās Haukeland Universitātes Klīnikā, Norvēģijā, kur ieguva nepieciešamās tehniskās iemaņas augļa asins plūsmas noteikšanā kreisajā portālā vēnā un liesas artērijā ar doplerometrijas metodi. Asins plūsma minētajos asinsvados ar šo jauno metodi tika izvērtēta 84 pacientēm (42 gadījumiem un 42 kontrolēm).

VI publikācijas kontroles grupā tika iekļautas 154 grūtnieces, divos gadījumos no tiem tika konstatētas hromosomālas anomālijas.

4. Ultrasonogrāfiskie mērījumi un doplerometriskie izmeklējumi

Ultraskaņas un doplerometriskie izmeklējumi tiek veikti izmantojot Dzemdību nama ultrasonogrāfijas (Philips, AU 22, USA) iekārtu.

Augļa augšana tika novērtēta, veicot atkārtotus sērijveida ultrasonogrāfiskus augļa biometrijas izmeklējumus (*Hadlock, 1982, Hansman 1985; Goldstain, 1987*). Trīs reizes

mērot 4 augļa parametrus (BPD, HC, AC, FL), augļa paredzamais dzemdību svars tika aprēķināts, izmantojot Kombsa formulu (*Combs, 1993*).

Utero-placentārā un augļa asinsrite tika izmeklēta un novērtēta veicot *a.uterina (UtA)*, *a.umbilicalis (AU)*, *a.cerebri media (ACM)*, *ductus venosus (DV)*, *v.porta sinistra (LPV)*, *a.splenica (SA)* doplerometriju. Visi mērījumi tiek veikti, vadoties pēc izstrādātajām metodēm (*Kiserud, 1991; Acharya, 2005; Mari, 2005; Kessler, 2007a*).

Augļa intrauterīnais stāvoklis tika novērtēts pēc biofizikālā profila (BFP) (*Manning, 1999*).

Dzemdības tika inducētas gadījumā, ja bija izmainīts BFP un/vai doplerometriskie mērījumi, vai parādījās decelerācijas augļa kardiokogrammā. Lēmums par dzemdību vadīšanas taktiku tika pieņemts, pamatojoties uz gestācijas laiku, augļa un dzemdību ceļu stāvokļiem.

5. Iznākumu interpretācija

5.1. Datu apkopošana

Pētījumam tika speciāli izstrādāta anketa, kurā tika iekļauti literatūrā pierādītie IUAA riska faktori.

Pētījumā ietvertās grūtnieces tika izmeklētas atbilstoši Latvijas antenatālai skrīninga programmai un vadlīnijām (MK noteikums N 611; LAGA vadlīnijas, 1999; *Krowchuk, 1988*). Diagnostikai izmantoja mūsdienīgas diagnostikas metodes, tajā skaitā antivielu noteikšanu asins serumā (Lues, HIV), maksts floras bakterioskopisko izmeklēšanu krāsojot pēc Grama (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, dominējošās maksts floras, leukocītu skaita noteikšanai), ELISA vai PQR metodi *Chlamydia trachomatis* diagnostikai un Amsela kritērijus –BV diagnostikai.

5.2. Asins plūsmas mērījumi

Pirms grūtniecības atrisināšanas prospektīvajā pētījumā iekļautajām grūtniecēm tika veikti atkārtoti doplerometriskie mērījumi. Analīzei tika izmantoti pēdējie mērījumi.

Par patoloģisku tika uzskatīts vidējais aritmētiskais *aa.uterinae* pulsatilitātes indekss (PI) virs 95% attiecīgajam gestācijas laikam un/vai tika reģistrēti agrīnie “protodiastoliskie” zobi (*O.Gomez, 2008*).

Par patoloģisku tika uzskatīts *a.umbilicalis* PI virs 95% attiecīgajam gestācijas laikam (G.Acharya, 2005), vai reģistrēta iztrūkstoša beigu diastoliskā vai reversa diastoliskā plūsma (ARED).

Par patoloģisku tika uzskatīts *a.cerebri media* PI zem 2.5% attiecīgajam gestācijas laikam (C.Ebbing, 2007).

Par patoloģisku tika uzskatīts *ductus venosus* pulsatilitātes indekss vēnām (PIV) virs 95% attiecīgajam gestācijas laikam (J.Kesler, 2006) un/vai reģistrēta a-vilņa reversa plūsma.

Par patoloģisku tika uzskatīts *v. porta sinistra* laika maksimālais ātrums (*TAMXV-time average maximum velocity, cm/s*) zem 5% attiecīgajam gestācijas laikam (J.Kesler, 2007a).

Par patoloģisku tika uzskatīts *a.splenica* PI zem 5% attiecīgajam gestācijas laikam (C.Ebbing, 2007).

Augļi ar IUAA pazīmēm tika grupēti atbilstoši patoloģiskām izmaiņām mātes un augļa asinsvados:

1. I grupa, neizmainīti doplerometriskie rādītāji;
2. II grupa, paaugstināts PI vai/un “protodiastoliskie” zobi *a.uterina* baseinā;
3. III grupa, paaugstināts *a.umbilicalis* PI;
4. IV grupa, paaugstināts *a.umbilicalis* PI un samazināts *a.cerebri media* PI;
5. V grupa, iztrūkst vai reversa diastoliskā plūsma *a.umbilicalis* un *ductus venosus* ar paaugstinātu PIV. Papildus augļiem tika analizēta asinsplūsma *a.splenica* un *v. porta sinistra*.

5.3. Perinatālais iznākums

Lai novērtētu perinatālo iznākumu, tika izmantoti sekojoši kritēriji: gestācijas laiks atrisinot grūtniecību, dzemdību vadīšanas taktika, ķeizargrieziens (SC) pirms dzemdību darbības sākuma, ārstēšanas ilgums stacionārā.

Lai novērtētu jaundzimušā veselības stāvokli, tika izmantoti sekojoši kritēriji : dzimums, Apgares skalas novērtējums 5 minūtes pēc dzimšanas <7, jaundzimušā ievietošana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā (JITN), ārstēšanas ilgums JITN, jaundzimušā komplikācijas un nāve.

Analīzei tika izmantota informācija no dzemdību un jaundzimušo vēsturēm un protokoliem.

5.4. Placentas histoloģiska izmeklēšana

Tika veikta placentas makroskopiska un mikroskopiska izmeklēšana. Placentas tika iegūtas pēc dzemdībām, attīrītas no asins recekļiem un nosvērtas. Nabassaites garums, piestiprināšanās vieta un citas īpatnības tika reģistrētas Dzemdību namā izstrādātās anketās. Placentas izmeklēšanu veica Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas patoloģijas nodaļā, izmantojot konvencionālo metodi. No placentas tika ņemti 3 paraugi – no malas, nabas saites piestiprināšanās vietas tuvumā un no placentas vidējās trešdaļas. Tie tika fiksēti 4% formalīna šķīdumā un pēc tālākās standartapstrādes ieguldīti parafīna blokos. Parafīna bloku griezumā tika krāsoti ar Hematoksilīna-Eozīna (H-E) krāsošanas metodi un izmeklēti gaismas mikroskopā *Leica DM 3000* desmitkārtīgā palielinājumā (*Benirschke, 1961*). Mikroskopisku izmeklēšanu veica viens patologs (IM), kurš speciāli izstrādātā anketā reģistrēja fibrīna depozicijas, bazālās membrānas sabiezējumu, citotrofoblasta proliferācijas, stromālas fibrozes, villīta un vaskulīta, kā arī infarkta vai intraplacentāras hematomas klātbūtni (*Salafia, 1995*).

5.5. Statistiskās analīzes metodes

Visi statistiskie aprēķini tika veikti, izmantojot SPSS programmas 18.0 versiju. Statistiskās ticamības vērtēšanai tika pielietoti- Hī kvadrāta, Fišera un Stjudenta t tests. Sakarības starp mainīgajiem izvērtēja, izmantojot *Pearson* korelāciju vai *Spearman* rangu skalas korelāciju. Par statistiski ticami atšķirīgu uzskatījām $P < 0,05$. Datu apstrādi veica autors RSU Medicīniskās fizikas katedras vadītāja profesora U.Teibes vadībā.

REZULTĀTI

1. Pacienšu demogrāfiskie dati

Demogrāfisku datu apkopojums ir atspoguļots *1. Tabulā*. Visas grupas bija statistiski ticami vienādas pēc vecuma. Vidējais vecums sievietēm IUAA grupā bija 28,3 ($\pm 5,4$) gadi, kontroles grupā – 27,5 gadi ($\pm 4,5$).

Pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz dzīvesvietu ($P>0,05$) izglītības līmeni ($P>0,05$) un nodarbinātību ($P>0,05$). IUAA un kontroles grupas pacientes ar vienādu biežumu dzīvoja neregistrētā laulībā (31/44,3 pret 34/39,5; $P>0,05$).

Tabula N 1. Pacientu demogrāfiskais raksturojums

Dati izteikti skaitļos, procenti iekavās, vidējais lielums un SD (standartnovirze)

	IUAA (N = 70)	Kontrole (N= 86)	P vērtība
Vecums (gadi, vidējais± SD)	28,3 ± 5,4	27,5 ± 4,5	0,17
Dzīvesvieta			
Pilsēta	54 (77,1)	66 (76,7)	0,98
Lauki	16 (22,9)	20 (23,3)	0,96
Izglītības līmenis			
Pamatā	6 (8,6)	7 (8,1)	0,92
Vidējā	19 (27,1)	26 (30,2)	0,75
Vidēja-speciālā	11 (15,7)	10 (11,7)	0,51
Augstākā	34 (48,6)	43 (50)	0,91
Ģimenes stāvoklis			
Neregistrēta laulība	31 (44,3)	34 (39,5)	0,7
Reģistrēta laulība	39 (55,7)	52 (60,5)	0,75
Nodarbinātība			
Strādā	59 (84)	71 (82,5)	0,93
Nestrādā	11 (16)	15 (17,5)	0,8

2. Pacientu klīniskie dati

Pacientu klīniskie dati atspoguļoti 2. Tabulā. Dzemdību skaits nozīmīgi neatšķirās starp grupām. Trīsdesmit trīs procenti no IUAA pacientēm dzemdēja atkārtoti (23/32,8%) salīdzinot ar kontroles grupu (37/43%), kas statistiski vienādi $P>0,05$.

Tabula N 2. Pacientu klīniskie dati

Dati izteikti skaitļos, procenti iekavās, vidējais lielums un SD (standartnovirze)

	IUAA N=70	Kontrole N=86	P vērtība

Dzemdību skaits			
Nulliparous	47 (67,2)	49 (57)	0,52
Multiparous	23 (32,8)	37 (43)	0,38
Grūtniecības sarežģījumi			
<i>Pašreizējā grūtniecība</i>			
Grūtnieču anēmija (n=25)	11 (15,7)	14 (16,2)	0,3
Asiņošana agrīnā grūtniecības periodā (n=19)	13 (18,5)	6 (6,9)	0,02
Priekšlaicīgu dzemdību draudi (n=8)	5 (7,1)	3 (3,4)	0,47
Progesteronu saturošu medikamentu lietošana (n=10)	6 (8,5)	4 (4,6)	0,51
Svara pieaugums grūtniecības laikā (kg, vidējais± SD)	10,1±5,2	14,3±5,6	0,001
Grūtnieču hipertensija (n=7)	6 (8,5)	1 (1,1)	0,05
Preeklampsija (n=16)	13 (18,5)	3 (3,4)	0,005
Akūtas respiratorās vīrusa infekcijas (ARVI) (n=12)	5 (7,1)	7 (8,1)	0,82
Urīnceļu infekcijas/ AB lietošana (n=3)	2 (2,8)	1 (1,1)	0,59
Vēlīna antenatāla aprūpe (n=2)	2 (2,8)	0 (0)	0,21
Anamnēze			
≥3 grūtniecības ķirurģiska pārtraukšana, t.s. <i>missed abortion</i> (n=6)	5 (7,1)	1 (1,1)	0,09
Sarežģījumi iepriekšējās dzemdībās (n=2)	2 (2,8)	0 (0)	0,2
SC anamnēzē/ dzemdes rēta (n=4)	1 (1,4)	3 (3,4)	0,62
Intrauterīna augļa nāve (n=2)	2 (2,8)	0 (0)	0,26
Priekšlaicīgas dzemdības (n=5)	3 (4,2)	2 (2,3)	0,65
Starplaiks starp grūtniecībām <17 mēnešiem (n=12)	8 (11,4)	4 (4,6)	0,2
Starplaiks starp grūtniecībām >60 mēnešiem (n=16)	11 (15,7)	5 (5,8)	0,04
Ginekoloģiskas saslimšanas (dzimumorgānu attīstības anomālijas, dzemdes mioma) (n=11)	8 (11,4)	3 (3,4)	0,05
Ārpusdzemdes grūtniecība (n=3)	1 (1,4)	2 (2,3)	0,57

Pašreizējās grūtniecības laikā mūsu pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz grūtnieču anēmiju (15,7% IUAA grupā pret 16,2% kontrolē; $P=0,3$), priekšlaicīgu dzemdību draudiem (7,1% IUAA grupā pret 3,4% kontrolē; $P=0,47$) vai progesteronu saturošu medikamentu lietošanu (8,5% pret 4,6%; $P=0,51$).

Piecas (7,1%) IUAA pacientes grūtniecības laikā pārslimojušas akūtas respiratorās vīrusa infekcijas (ARVI) salīdzinot ar 7 (8,1%) kontroles grupā ($P=0,82$); bet divas IUAA pacientes - ar urīnceļu infekcijām (2,8%) salīdzinot ar 1 (1,1%) kontroles grupā, $P=0,59$. Visas kontroles grupas pacientes agrīni stājās grūtniecības uzskaitē salīdzinot ar divām ar novēlotu antenatālu aprūpi IUAA grupā ($P=0,21$). Asiņošanu agrīnā grūtniecības periodā statistiski ticami biežāk atzīmēja IUAA pacientes nekā kontroles grupas grūtnieces (13/18,5% pret 6/ 6,9%; $P=0,02$). Preeklampsija un grūtniecības hipertensija statistiski ticami korelēja ar IUAA (attiecīgi $P=0,005$ un $P=0,05$).

Mūsu pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz intrauterīnu augļa nāvi ($P=0,26$), priekšlaicīgām dzemdībām ($P=0,65$) vai grūtniecības pārtraukšanu ar ķirurģisku metodi ($P=0,09$). Anamnēzē ginekoloģiskas saslimšanas (8 /11,4% pret 3/ 3,4%; $P=0,05$) un intervāls starp grūtniecībām ilgāk par 60 mēnešiem (11/15,7% pret 5/5,8%; $P=0,043$) statistiski ticami korelēja ar IUAA (skat. *Tabulu N 2*).

3. Dzimumceļu infekcijas un ekstragenitāla patoloģija

RTI/ STI tekošā grūtniecībā tika konstatētas statistiski ticami biežāk IUAA pacientēm (*C.trachomatis* $n=4$ un BV $n=6$) nekā kontrolē (BV $n=3$), $P=0,02$. Pacientu dati apkopoti 3. *Tabulā*. Anamnēzē IUAA grūtnieces atzīmēja *C.trachomatis* trijos un Lues divos gadījumos; kontroles grupā - divi gadījumi *C.trachomatis* un viens Lues gadījums, nav statistiski ticamas atšķirības ($P=0,3$).

Abās grupās tika reģistrētas pacientes ar HIV infekciju (IUAA $n=1$ un kontroles grupā $n=1$). Abos gadījumos grūtnieces ir saņēmušas atbilstošu antiretrovirālu terapiju vertikālas transmisijas profilaksei.

Ekstraģenitālas saslimšanas tika apstiprinātas statistiski ticami biežāk IUAA grūtniecēm nekā kontroles grupas pacientēm ($P=0,03$). Vairogdziedzera slimības ($n=4$), primāra hipertensija ($n=2$), bronhiāla astma ($n=1$), hipofīzes adenoma ($n=1$), nieru slimība ($n=1$)

un epilepsija (n=1) tika konstatētas IUAA grūtniecēm. Starp grupām pastāv statistiski ticama atšķirība attiecībā uz medikamentu lietošanu terapeitiskos nolūkos (P=0,009). No lietotiem medikamentiem pacientes atzīmēja preparātus vairogdziedzera slimību (n=4) un hipofīzes adenomas (n=1) ārstēšanai, kā arī antikonvulsantus (n=1) un antihipertensīvus medikamentus (n=8). Visos vairogdziedzera slimību gadījumos hormonu līmeņi (TSH un brīvais T₄) tika adekvāti koriģēti.

Tabula N 3. Pavadošās veselības problēmas

(Dati izteikti skaitļos, procenti iekavās)

	IUAA N=70	Kontrole N=86	P vērtība
Ekstragenitāla patoloģija (n=14)	10 (14,2)	4 (4,6)	0,03
STI/RTI tekošā grūtniecībā (n=13)	10 (14,2)	3 (3,4)	0,02
STI anamnēzē (n=8)	5 (7,1)	3 (3,4)	0,3
Medikamentu lietošana (n=23)	17 (24,2)	6 (6,9)	0,009

4. Dzīves veida īpatnības

IUAA grupās pacientes biežāk smēķēja pirms grūtniecības (10/14,3 pret 4/4,6) un grūtniecības laikā (13/18,5 pret 5/5,8), kā arī lietoja narkotiskās vielas (1/1,4 pret 0), salīdzinot ar kontroles grupu. Pasīva smēķēšana bija statistiski ticami vienāda abās grupās (P=0,1), skat. *Tabulu N 4.*

Table N 4. Dzīves veida īpatnības

Dati izteikti skaitļos, procenti iekavās

Dzīves veida īpatnības	IUAA N=70	Kontrole N=86	P vērtība
Narkotisku vielu lietošana (n=1)	1 (1,4)	0	0,44
Alkohola lietošana (n=1)	1 (1,4)	0	0,44
Smēķēšana grūtniecības laikā (18)	13 (18,5)	5 (5,8)	0,02
Smēķēšana pirms grūtniecības (n=14)	10 (14,3)	4 (4,6)	0,01
Pasīva smēķēšana (n=30)	9 (12,8)	21 (24,4)	0,1

Nosakot samēroto izredžu attiecību (skat. *Tabulu N 5 un N 6*) saistību ciešums un statistiskā ticamība saglabājās tikai sešiem no minētiem faktoriem: smēķēšana pirms (sOR 5,8; 95% TI 1,4-23,5) un grūtniecības laikā (sOR 1,4-22,8; 95% TI 1,4-22,8), STI/RTI tekošā grūtniecībā (sOR 4,9; 95% TI 1,1-21,6), starplaiks starp grūtniecībām >60 mēnešiem (sOR 5,1; 95% TI 1,4-17,9), ekstragenitāla patoloģija (sOR 4,2; 95% TI 1,0-17,0) ar medikamentu lietošanu grūtniecības laikā (sOR 4,9; 95% TI 1,5-15,8), asiņošana agrīnā grūtniecības periodā (sOR 4,1; 95% TI 1,2-13,9) un svara pieaugums grūtniecības laikā mazāk pa 10 kg (sOR 29,8; 95% TI 9,0-98,7).

Table N 5. Ar IUAA saistīto riska faktoru vienfaktora un daudzfaktoru analīze (ar sievieti saistītie faktori)

Pētāmais faktors	IUAA		Kontrole		sOR*	95% TI	p
	n	%	n	%			
Vecums							
≤20 gadi	3	33,3	6	66,7	1		
21-25	22	45,8	26	54,2	2,2	0,3-15,4	0,4
26-30	24	42,9	32	57,1	1,5	0,2-10,8	0,7
31-35	12	41,4	17	58,6	1,3	0,1-11,6	0,8
>35	9	64,3	5	35,7	3,6	0,4-36,3	0,3
Izglītības līmenis							
Augstākā	34	44,2	43	55,8	1		
Vidējā speciālā	11	52,4	10	47,6	1,0	0,3-3,6	1,0
Vidējā	19	42,2	26	57,8	0,6	0,2-1,7	0,4
Pamata	6	46,2	7	53,8	0,6	0,1-3,1	0,6

Dzīvesvieta							
Pilsēta	54	45,0	66	55,0	1		
Lauki	16	44,4	20	55,6	0,8	0,3-2,1	0,7
Nodarbinātība							
Ir darbs	59	45,4	71	54,6	1		
Nav	11	42,3	15	57,7	0,9	0,3-2,5	0,8
Ģimenes stāvoklis							
Precējusies	39	42,9	52	57,1	1		
Nav	28	45,2	34	54,8	1,0	0,5-2,2	1,0
Smēķēšana							
Grūtn. laikā aktīvā	13	72,2	5	27,8	3,5	0,9-13,5	0,02
Grūtn. laikā pasīvā	9	30,0	21	70,0	0,4	0,1-1,4	0,1
Pirms grūtniec.	10	71,4	4	28,6	5,8	1,4-23,5	0,01
Nav	38	40,4	56	59,6	1		
STI/RTI tekošā grūtniecībā							
Ir	10	76,9	3	23,1	4,9	1,1-21,6	0,03
Nav	60	42,0	83	58,0	1		
Starplaiks starp grūtniecībām							
Zem 17 mēn.	8	66,7	4	33,3	2,5	0,6-10,7	0,2
Virš 60 mēn.	11	68,8	5	31,2	4,5	1,2-17,1	0,01
Nav	51	39,8	77	60,2	1		
Ekstragenitāla patoloģija							
Ir	10	71,4	4	28,6	5,0	1,2-20,9	0,03
Nav	60	42,3	82	57,7	1		
Ginekoloģiskas saslimšanas							
Ir	8	72,2	3	27,3	2,2	0,4-11,4	0,4
Nav	62	42,8	83	57,2	1		
Grūtniecības ķirurģiska pārtraukšana ≥ 3							
Ir	5	83,3	1	16,7	4,3	0,3-67,6	0,3
Nav	65	43,3	85	56,7	1		
Medikamentu lietošana grūtniecības							

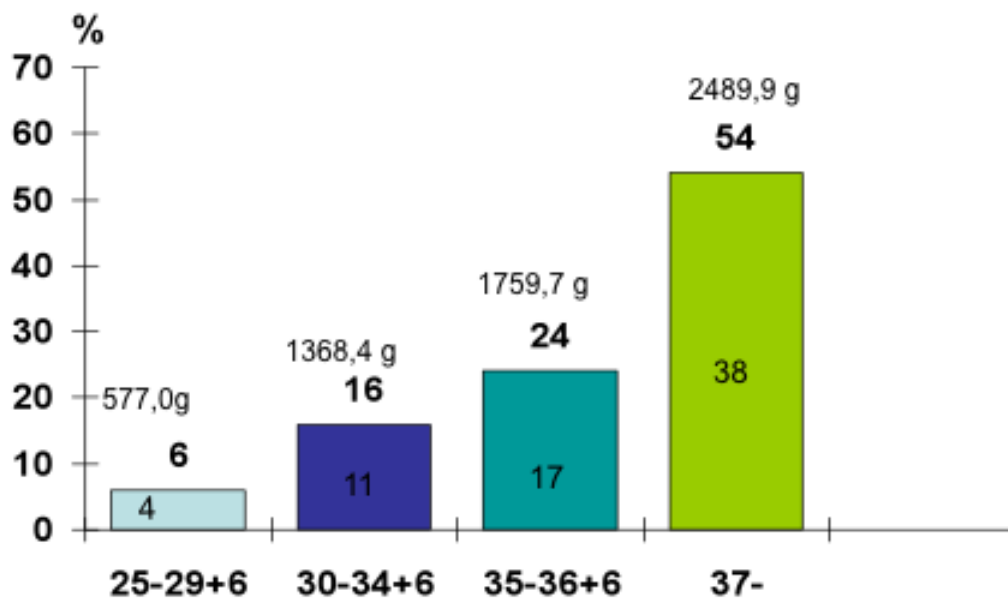
laikā							
Ir	17	73,9	6	26,1	5,7	1,7-18,7	0,004
Nav	53	39,8	80	60,2	1		

Table N 6. Ar IUAA saistīto riska faktoru vienfaktora un daudzfaktoru analīze (ar grūtniecību saistītie faktori)

Pētāmais faktors	IUAA		Kontrole		sOR*	95% TI	p
	n	%	n	%			
Anēmija							
Ir	11	44,0	14	56,0	0,9	0,3-2,8	0,8
Nav	59	45,0	72	55,0	1		
Asiņošana agrīnā grūtniecības periodā							
Ir	13	68,4	6	31,6	4,1	1,2-13,9	0,02
Nav	57	41,6	80	58,4	1		
Priekšlaicīgu dzemdību draudi							
Ir	5	62,5	3	37,5	1,7	0,2-11,3	0,6
Nav	65	43,9	83	56,1	1		
Grūtnieču hipertensija							
Ir	6	85,7	1	14,3	2,9	0,2-46,7	0,5
Nav	64	43,0	85	57,0	1		
Preeklampsija							
Ir	13	81,2	3	18,8	3,4	0,7-16,9	0,1
Nav	57	40,7	83	59,3	1		
Svara pieaugums grūtniecības laikā							
≤10 kg	38	88,4	5	11,6	29,8	9,0-98,7	<0,0001
11-15 kg	22	38,6	35	61,4	2,9	1,2-7,2	0,02
≥16 kg	10	17,9	46	82,1	1		

5. Perinatālais iznākums

Pētījuma grupā tika iekļautas pacientes ar grūtniecības laiku sākot ar 25. grūtniecības nedēļu. Atrisinot grūtniecību, 6 procenti no IUAA grupas jaundzimušajiem bija dziļi neiznesti ar gestācijas laiku no 24 līdz 29+4 nedēļām (vidējais jaundzimušo svars bija 577 ± 159 g), 16% - no 30 līdz 34+6 nedēļām ($1368,4 \pm 345$ g), 24% - 35-36+6 ($1759,7 \pm 347$ g) un 54% - iznesti (gestācijas laiks sākot ar 37. nedēļu; $2489,9 \pm 248$ g) skat. attēlu N 2.



Attēls N 2. IUAA jaundzimušo sadalījums atbilstoši gestācijas laikām (nedēļas). Vidējais jaundzimušo svars izteikts gramos.

Atrisinot grūtniecību, vidējais gestācijas laiks un jaundzimušo svars bija statistiski ticami zemāki IUAA grupā, salīdzinot ar kontroles grupu $36,3 \pm 3,4$ nedēļas un 2020 ± 622 g attiecīgi pret $39,8 \pm 1,1$ nedēļām un 3623 ± 515 g. Dati ir apkopoti *Tabulā N 7*.

Spontānu dzemdību skaits bija statistiski atšķirīgi zemāks, taču grūtniecības atrisināšana ar plānveida ķeizargriezienu - statistiski ticami biežāka bija IUAA grupā, salīdzinot ar kontroles grupu ($P < 0,001$). Mūsu pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz vagināli inducētu dzemdību skaitu ($P = 0,97$), arī akūtu ķeizargriezienu skaits bija vienāds abās grupās ($P = 0,38$).

Tabula N 7. Perinatālais iznākums IUAA un kontroles grupās

Dati izteikti skaitļos, procenti iekavās, vidējais lielums un SD (standartnovirze)

	IUAA (70)	Kontrole (152)	P vērtība
Gestācijas laiks (nedēļas, vidējais \pm SD)	$36,3 \pm 3,4$	$39,8 \pm 1,1$	$<0,001$
Jaundzimušo svars (grami, vidējais \pm SD)	2020 ± 622	3623 ± 515	$<0,001$
Ārstēšanas ilgums (dienas, vidējais \pm SD)	$5,0 \pm 1,7$	$3,7 \pm 1,2$	$<0,001$
Grūtniecības atrisināšanas veids			
Spontānas dzemdības	14 (20,0)	99 (65,1)	$<0,001$
Vaginālās inducētas Steidzams	10 (14,3)	22 (14,5)	0,97
ķeizargrieziens	6 (8,6)	8 (5,3)	0,38
Plānveida ķeizargrieziens	40 (57,1)	23 (15,1)	$<0,001$

Augļa distress, priekšlaicīga placentas atslāņošanās un preeklampsija bija statistiski ticami biežākās ķeizargriezienu operācijas indikācijas IUAA grupā, salīdzinot ar kontroles grupu ($P = 0,001$; $0,003$; $0,001$), taču dzemdes rēta ($P = 0,07$), nepareiza augļa

guļa (P=0,9) vai SC mātes veselības stāvokļa dēļ (P=0,22) bija līdzīga biežuma abās grupās (skat. *Tabulu N 8*).

Tabula N 8. Ķeizargrieziņa operācijas indikācijas IUAA un kontroles grupās (dati izteikti skaitļos, procenti iekavās)

*Augļa distress tika definēts kā BFP < 6 ar mazūdeņainību un/vai patoloģiski doplerometriskie mērījumi, un/vai decelerācijas augļa kardiokogrammā

	IUAA n=70	Kontrole n=152	P vērtība
Augļa distress *	28 (36)	8 (5,2)	<0,001
Mātes indikācijas	0	4 (2,6)	0,22
Placentas atslāņošanās	5 (6,5)	0	0,003
Preeklampsija	7 (9)	1 (0,65)	<0,001
Dzemdē rēta	1 (1,3)	11 (7,2)	0,07
Nepareiza augļa gūļa	4 (5,2)	8 (5,2)	0,9
HIV	1 (1,3)	2 (1,3)	0,68
Citas indikācijas	0	5 (3,2)	0,15

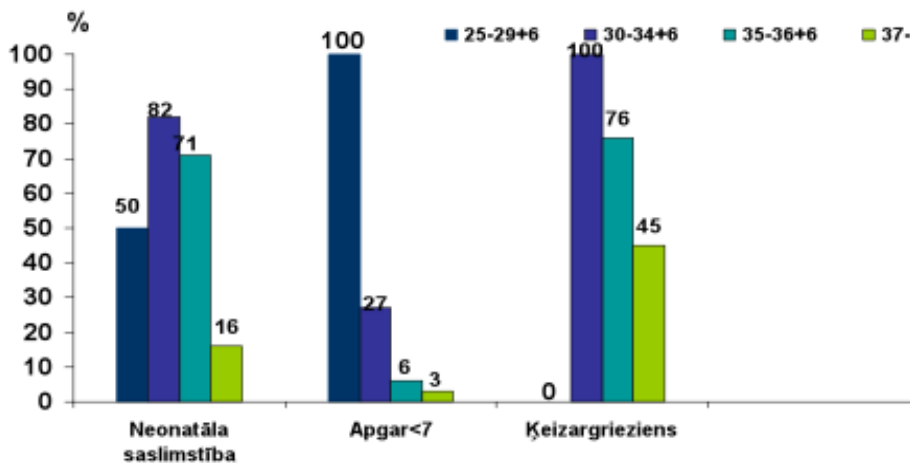
Perinatālie iznākumi ir apkopoti *Tabulā N 9*. Pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz jaundzimušo dzimumu - zēni 44.3% IUAA grupā pret 51.4% kontroles grupā (skat. *Tabulu N 9*).

Perinatāla nāve bija sastopama statistiski ticami biežāk IUAA grupā nekā kontroles grupā (P=0,01). Divi gadījumi ar antenatālu un divi gadījumi ar intranatālu nāvi notika IUAA grupā. Trīs neonatālas nāves gadījumi bija saistīti ar attīstības anomālijām: multiplām iedzimtām anomālijām (n=1) un 18 hromosomas trisomiju (n=2) - divi no viņiem miruši 7 dienu laikā pēc dzemdībām, viens - 14. dienā.

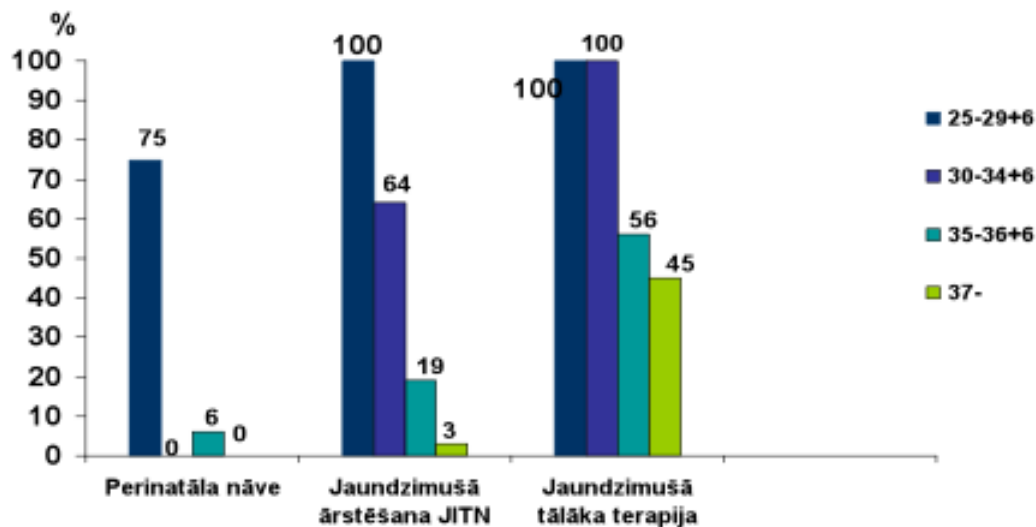
IUAA jaundzimušajiem statistiski ticami biežāk tika apstiprināta nopietna saslimstība nekā kontroles grupas jaundzimušajiem (P<0,001). Novērtējums pēc Apgares skalas 5 min <7 ballēm (P=0,02), jaundzimušā ievietošana jaundzimušo intensīvās terapijas

nodaļā, kā arī jaundzimušā pārvešana uz Bērnu slimnīcu tālākai terapijai bija sastopama biežāk IUAA grupā nekā kontroles grupā. Priekšlaicīgas dzemdības ($P<0,001$), respiratorā distresa sindroms ($P<0,001$), intraventrikulāri saasiņojumi ($P=0,003$) un sepse ($P=0,02$) tika diagnosticētas statistiski ticami biežāk IUAA grupas jaundzimušajiem.

IUAA grupas jaundzimušajiem perinatālie iznākumi korelēja ar gestācijas laiku un dzimšanas svaru. Perinatāla nāve ($p=0.002$), novērtējums pēc Apgares skalas 5 min <7 ballēm ($p<0.0001$, jaundzimušā ievietošana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā ($p<0.0001$), kā arī jaundzimušā pārvešana uz Bērnu slimnīcu tālākai terapijai ($p<0.0001$) bija sastopama biežāk jaundzimušajiem ar gestācijas laiku no 24 līdz 29+6 grūtniecības nedēļām. Grūtniecības atrisināšanu ar ķeizargriezienu biežāk novēroja IUAA grupas jaundzimušajiem gestācijas laikā no 30 līdz 34+6 nedēļām (skat. attēlu N 3-4).



Attēls N 3. Perinatālais iznākums IUAA grupā atbilstoši gestācijas laikām



Attēls N 4. Perinatālais iznākums IUAA grupā atbilstoši gestācijas laikām

Vidējais ārstēšanas ilgums stacionārā attiecīgi bija $5,0 \pm 1,7$ dienas IUAA un $3,7 \pm 1,2$ dienas kontroles grupas pacientēm ($P=0,001$).

Tabula N 9. Perinatālais iznākums IUAA un kontroles grupās (dati izteikti skaitļos, procenti iekavās)

* Divdesmit septiņas priekšlaicīgas dzemdības IUAA grupā bija vaginālas/inducētas vai atrisinātas ar SC medicīnisku indikāciju dēļ (jatroģēnas)

	IUAA (70)	Kontrole (152)	P vērtība
Jaundzimušo dzimums			

Zēni	31 (44,3)	77 (51,4)	0,6
Meitenes	39 (55,7)	75 (48,6)	0,6
Jaundzimušā saslimstība	23 (32)	4 (2,6)	<0,001
Novērtējums pēc Apgares skalas pēc 5 min <7	9 (12,9)	6 (3,9)	0,02
Jaundzimušā ārstēšana JITN	12 (17,1)	3 (1,9)	0,001
Jaundzimušā pārvešana uz Bērnu slimnīcu tālākai terapijai	23 (32,9)	3 (1,9)	<0,001
Antenatāla nāve	2 (2,9)	0 (0)	0,1
Perinatāla nāve	4 (5,7)	0	0,01
Intranatāla nāve	2 (2,9)	0 (0)	0,1
Inficēšanās/Sepse	9 (12,9)	6 (3,9)	0,02
Priekšlaicīgas dzemdības*	28 (40,0)	2 (1,3)	<0,001
Respiratorā distresa sindroms	14 (20)	3 (1,9)	<0,001
Intraventrikulāri saasiņojumi (III vai IV pakāpe)	4 (5,7)	0 (0)	0,003
Augļa alkohola sindroms	1 (1,4)	0 (0)	0,31
Jaundzimušā heroīna abstinences sindroms	1 (1,4)	0 (0)	0,31
Nekrotizējošs enterokolīts	2 (2,9)	0 (0)	0,1

Aprēķinot samērotu izredžu attiecību (skat. *Tabulu N 10 un 11*), pētījumā bija noskaidrots, ka lielākā daļa no perinatālajiem iznākumiem statistiski ticami biežāk korelēja ar neiznestību nekā ar IUAA. Arī grūtniecības atrisināšanas veids korelēja ar grūtniecības laiku nevis ar IUAA

Tabula N 10. Perinatālais iznākums IUAA un kontroles grupās (95% TI iekavās)

Pētāmais iznākums	Plānots ķeizars	Akūts ķeizars	Stimulētas vaginālas	Vaginālas	Apgare <7	Respirat. distress
IUAA						
Ir	5,0 (1,8-13,9) 0,002	1,9 (0,6-6,6) 0,3	1,0 (0,4-2,6) 1,0	0,2 (0,1-0,5) <0,0001	2,1 (0,5-8,0) 0,3	1,3 (0,2-9,1) 0,8
Nav	1	1	1	1	1	1
Neiznestība						
Ir	4,3 (2,1-9,0) <0,0001	0,7 (0,1-3,9) 0,7	0,9 (0,2-3,3) 0,9	0,1 (0,03-0,7) 0,01	3,1 (0,8-12,5) 0,1	45,5 (7,0-294,0) <0,0001
Nav	1	1	1	1	1	1

Tabula N 11. Perinatālais iznākums IUAA un kontroles grupās (95% TI iekavās)

Pētāmais iznākums	Sepse	Intens. Terap.nod.	Ped. klīnika	Dienas pēc dzemd. >4
IUAA				
Ir	1,5 (0,4-6,4)	1,2 (0,2-8,4) 0,9	3,5 (0,7-17,9) 0,1	2,9 (1,4-5,8) 0,004
Nav	1	1	1	1
Neiznestība				
Ir	5,3 (1,2-22,7) 0,03	37,8 (5,5-259,4) <0,0001	62,9 (14,4-275,2) <0,0001	12,6 (3,4-46,7) <0,0001
Nav	1	1	1	1

Septiņiem no 77 kopā pētījumā iekļautajiem IUAA jaundzimušajiem pēc dzemdībām tika diagnosticētas iedzīmtas anomālijas: divi gadījumi 18 hromosomas trisomija, divi gadījumi 21 hromosomas trisomija, viens ar multiplām iedzīmtām anomālijām, viens ar Hiršprunga slimību un viens ar zarnu malrotāciju. Ķeizargrieziena operācijas tika veiktas trim pacientēm ar antenatāli nediagnosticētām trisomijām.

Kontroles grupas jaundzimušajiem pēc dzemdībām tika diagnosticēti divi gadījumi 21 hromosomas trisomija (P=0,03); viens iedzīmtas ihtiozes un viens ar nieres aplāzijas gadījums (P=0,01). Gadījumi ar anomālijām netika iekļauti perinatālo iznākumu analizē lai būtu iespējams salīdzināt mūsu datus ar citu pētījumu rezultātiem.

6. Doplerometriski konstatētās hemodinamikas izmaiņas augļa augšanas aiztures gadījumos, iznākumi.

Mūsu pētījumā tika noteikta korelācija starp doplerometriski konstatētām asins plūsmas novirzēm un negatīviem iznākumiem jaundzimušajiem ar IUAA.

Septiņdesmit IUAA gadījumi bez attīstības anomālijām un hromosomālām patoloģijām tika iekļauti pētījumā.

Vidējais gestācijas laiks bija lielāks I grupas augļiem ar IUAA ($38,2 \pm 3,3$), salīdzinot ar pārējām grupām ($37,2 \pm 4,2$; $36,2 \pm 2,6$; $36,4 \pm 3,6$ un $31,1 \pm 3,1$ nedēļas II, III, IV un V grupās attiecīgi, statistiski ticami atšķirīgs). Vidējais jaundzimušo svars samazinājās progresējot hemodinamikas izmaiņām (atbilstoši 2530g, 2270g, 1945g, 1746g, 1229g; statistiski ticami atšķirīgs), skat. *Tabulu N. 12*

Augļiem ar kritiskām hemodinamikas izmaiņām (V grupa) novēroja zemāku auglūdeņu (AŪI zem 5) indeksu (38% pret 6% I grupā; $P < 0,001$) un lielāku jaundzimušo skaitu ar Apgares novērtējumu zem 7 ballēm 5 minūtes pēc dzimšanas ($P = 0,01$). Jaundzimušā ievietošana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā, jaundzimušā pārvešana uz Bērnu slimnīcu tālākai terapijai un intranatāla nāve bija sastopama biežāk V grupas jaundzimušajiem (attiecīgi $P = 0,01$; $P = 0,02$; $P = 0,03$). Jatrogēnu priekšlaicīgu dzemdību skaits, kā arī komplikācijas, kas saistītas ar neiznēsātību pieaug progresējot hemodinamikas izmaiņām ($P=0,0004$).

Ķeizargriezienu skaits, priekšlaicīga placentas atslāņošanās un preeklampsija tika konstatētas biežāk augļiem ar patoloģisku *a.umbilicalis* PI bez centralizācijas pazīmēm (III grupa); attiecīgi $P=0,007$; $P= 0,25$; $P = 0,62$.

Tika apstiprināta korelācija starp dažādas pakāpes izmaiņām mātes/augļa asinsvados un perinatālās mirstības gadījumiem (16% un 25% IV un V grupās pret 0% I, II un III grupās). Divi gadījumi ar antenatālu un divi gadījumi ar intranatālu nāvi notika IV un V grupās.

Visi V grupas dzīvi dzimušie bērni bija neiznesti (6/100%). Respiratorā distresa sindroms diagnosticēts trijos gadījumos (75%) un viens gadījums - IV pakāpes intraventrikulārs saasiņojums (25%). Visi V grupas jaundzimušie tika pārvesti uz Bērnu slimnīcu tālākai terapijai.

Vidējais ārstēšanas ilgums JITN IUAA jaundzimušajiem pieaug progresējot hemodinamikas izmaiņām ($P=0,016$).

*Tabula N 12. IUAA pacientu raksturojums atbilstoši doplerometriski konstatētām asins plūsmas patoloģiskām novirzēm (dati izteikti skaitļos, procenti iekavās; * nesmēķējošas, bez RTI grūtnieces.*

IUAA, doplerometriskie rādītāji Pacienšu raksturojums	Grupa I (n=18)	Grupa II (n=14)	GrupaIII (n=18)	GrupaIV (n=12)	GrupaV (n=8)	P vērtība
Preventīvie riska faktori						
NI* (n)	12	3	7	4	0	Ref
Smēķēšana (n)	3	2	3	2	3	0,09 ^u
RTI (n)	1	4	1	2	2	0,018 ^u
Akūtas grūtniecības komplikācijas						
Preeklampsija	1 (6)	1 (7)	4 (22)	0	1 (13)	0,25
Placentas atslāņošanās	0 (0)	1(7)	3(16.6)	1 (8)	0	0,62
Ķeizargrieziena	7 (39)	9 (64)	17(94)	7(58)	6 (75)	0,007
Perinatālais iznākums						
Jaundzimušo svars (grami, vidējais ± SD)	2530±473	2270±364	1945± 111	1746± 516	1229± 403	0,001
Grūtniecības laiks (nedēļas, vidējais ± SD)	38,2± 3,3	37,2± 4,2	36,2± 2,6	36,4± 3,6	31,1± 3,1	0,001
AŪI zem 5	2(6)	2(14)	4(22)	3(25)	3(38)	0,001
Perinatāla nāve	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16)	2 (25)	0,01
Novērtējums pēc Apgares skalas pēc 5 min <7	0 (0)	1 (7)	1 (6)	2 (17)	5 (63)	0,01
Neonatāla saslimstība	1 (6)	4 (29)	12 (67)	3 (10)	6 (100)	0,0004
Jaundzimušā ārstēšana JITN (dienas, vidējais± SD)	4,17±1,14	4,86 ±1,29	5,43±1,70	5,83± 1,19	5,63± 2,0	0,016
Jaundzimušā pārvešana uz JITN	0 (0)	1 (7)	5 (28)	1 (10)	5 (83)	0,01
Jaundzimušā pārvešana uz	1(6)	4 (29)	8 (44)	4 (40)	6 (100)	0,02

Bērnu slimnīcu tālākai terapijai						
----------------------------------	--	--	--	--	--	--

Mūsu pētījumā tika noteikta korelācija starp doplerometriski konstatētām asins plūsmas novirzēm un dzimumceļu infekcijām un smēķēšanu. Smēķējošām pacientēm ar IUAA tika konstatēts līdzīgs asins plūsmas profils kā nesmēķējošām, bez RTI pacientēm (NI). Grūtniecēm ar RTI, pretēji, četras reizes biežāk novēroja patoloģiskas doplerometriskās izmaiņas mātes/augļa asinsvados, nekā NI pacientēm (attiecīgi, $P=0,02$). Arī gadījumi ar kritiskām hemodinamikas izmaiņām (paaugstināts PI *a.umbilicalis* ar centralizācijas pazīmēm un/vai *ARED* ar paaugstinātu PIV *DV*) biežāk tika konstatēti grūtniecēm ar RTI ($P=0,03$), skat. *Tabulu N 12*.

7. Adaptācijas hemodinamiskas izmaiņas augļa augšanas aiztures gadījumā

Četrdesmit diviem augļiem ar antenatāli apstiprinātu IUAA diagnozi tika analizēta asinsplūsma *a.splenica* un *v.porta sinistra*. Doplerometriskie rādītāji tika salīdzināti ar četrdesmit diviem atbilstoša gestācijas vecuma kontroles grupas augļiem. Mūsu pētījumā tika noteikta korelācija starp doplerometriski konstatētām asins plūsmas patoloģiskām novirzēm *a.splenica* un *v.porta sinistra* un negatīviem iznākumiem jaundzimušajiem. Augļiem ar IUAA asins plūsmas ātrums *v.porta sinistra* bija statistiski atšķirīgi samazināts ($P<0,001$), ieskaitot retrogrādu plūsmu četros gadījumos (9.5%). Gadījumos, kad tika konstatēts patoloģisks *a.umbilicalis* PI, retrogrāda plūsma *v.porta sinistra* baseinā tika reģistrēta statistiski ticami biežāk IUAA grupā, salīdzinot ar kontroles grupu ($P=0,034$); skat. *Tabulu N 13*.

Mūsu pētījumā jaundzimušo skaits ar Apgares novērtējumu <7 ballēm 5 minūtes pēc dzimšanas (4/23; 17,4%) un perinatāla mirstība (3/23; 13%) statistiski ticami korelēja ar samazinātu asins plūsmas ātrumu *v.porta sinistra* (attiecīgi, $P=0,01$ un $P=0,04$), skat. *Tabulu N 14*.

Pie patoloģiskiem *a. umbilicalis* PI rādītājiem *a.splenica* PI zem mediānas tika reģistrēts 70% (14/20) gadījumu salīdzinot ar kontroles grupas 42.8% (18/42) augļiem, ($P=0,0004$). *A.splenica* PI zem 5% tika konstatēts diviem IUAA jaundzimušajiem ar Apgares novērtējumu <7 ballēm 5 minūtes pēc dzimšanas (2/20%; $P= 0,034$). Visi perinatālās

nāves gadījumi korelēja ar samazinātu asins plūsmas rezistenci liesas artērijā (2/20%; P=0,034). Dati apkopoti *Tabulā N 14*.

Tabula N 13. Doplerometriski konstatētās asins plūsmas novirzes v. porta sinistra (LPV) un a.splenica (SA) IUAA un kontroles grupās pacientēm (dati izteikti skaitļos, procenti iekavās)

	IUAA			Kontrole (n=42)
	Kopā (n=42)	Ar normalu PI (AU) (n=22)	Ar patoloģisku PI (AU) (n=20)	
LPV (TAMXV, cm/sec) <50centiles	23(54.7%) P< 0.0001	8 (36%) P=0.0005	15 (75%) P< 0.0001 P=0.016 ^{\$}	1 (2.3%)
LPV (TAMXV, cm/sec) <5centiles	16 (38%) P< 0.0001	6 (27%) p=0.0053	10 (50%) P< 0.0001	1 (2.3%)
LPV retrogrāda plūsma	4 (9.5%) P=0.04	0	4 (20%) P=0.034	1 (2.3%)
SA (PI) <50centiles	17 (40.4%)	3 (14%) P=0.025	14 (70%) P=0.059 P=0.0004 ^{\$}	18 (42.8%)
SA (PI) <5centiles	10 (24%)	5 (23%)	5 (25%)	3 (7.1%)

Tabula N 14. Doplerometriski konstatētās asins plūsmas novirzes v. porta sinistra (LPV) un a. splenica (SA) un perinatālais iznākums IUAA un kontroles grupās (dati izteikti skaitļos, procenti iekavās)

	IUAA					Kontrole n=42
	Kopā n=42	LPV <50% n=23	LPV <5% n=16	LPV ≥ 50% n=19	SA <5% n=10	
Perinatāla nāve	3 (7.1%)	3 (13.0) P=0,04	2 (12.5) P= 0,072	0 (0%)	2 (20) P= 0,034	0

Novērtējums pēc Apgares skalas pēc 5 min <7	6 (14.2%) P= 0,025	4 (17.4) P= 0,013	3 (18.8) P= 0,018	2 (10,3%)	2 (20) P= 0,034	0
---	-----------------------	----------------------	----------------------	-----------	--------------------	---

8. Placentas faktori

8.1. Placentas makroskopiskas un mikroskopiskas izmaiņas

Vidējais placentas svars IUAA grupā bija 412,8±117,8g, kontroles grupā - 641,6±133,8g, statistiski ticami atšķirīgs (P<0,001). Fetoplacentārā svara koeficients bija statistiski zemāks IUAA grupā - 4,84±1,17, salīdzinot ar kontroles grupu - 5,73±0,95. Mūsu pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz placentas biežumu vai formu (P=0,91), skat. *Tabulu N 15*.

Tabula N 15 . Placentas makroskopiskas izmaiņas IUAA un kontroles grupās

Dati izteikti kā vidējais lielums un SD (standartnovirze)

Placentas makroskopiskas izmaiņas	IUAA (n=50)	Kontrole (n=50)	P vērtība
Placentas svars (g, vidējais± SD)	412,8±117,8	641,6±133,8	<0,001
Fetoplacentārā svara koeficients (vidējais± SD)	4,84±1,17	5,73±0,95	<0,001
Placentas biežums (vidējais± SD, mm)	19,1±6,0	18,9±4,6	0,91

Nabassaites garums bija statistiski ticami īsāks IUAA grupā, salīdzinot ar kontroli (57,2 cm pret 64,5 cm; P<0,001). Pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz nabassaites piestiprināšanos pie horionāla diska vai apvijumu ap bērna kaklu (P>0,05), skat. *Tabulu N 16*.

Tabula N 16. Nabassaites makroskopiskas izmaiņas IUAA un kontroles grupās

dati izteikti skaitļos, procenti iekavās un SD (standartnovirze)

Nabassaites makroskopiskas izmaiņas	IUAA (n=50)	Kontrole (n=50)	P vērtība
Nabassaites garums (vidējais, cm)	57,2± 9,7	64,5 ± 8,2	<0,001
Nabassaites piestiprināšanās pie horionāla diska			
centrālā	30 (60)	35 (70)	0,62
ekscentriskā	14 (28)	10 (20)	0,46
marginālā	5 (10)	2 (4)	0,27
velamentozā (plēvēs)	1 (2)	3 (6)	0,32
Nabassaites apvijums ap bērna kaklu	21 (42)	17 (34)	0,35
>4 reizes	1 (2)	0	0,31

Placentas mikroskopisku izmaiņu rezultāti atspoguļoti *Tabulā N 17*. Pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām attiecībā uz starpbārkstīņu fibrīna izgulsnējumu (P=0,46), stromālu fibrozi (P=0,82) un citotrofoblasta proliferāciju (P=0,31). Infarktu perēkļi (P=0,02), bazālās membrānas sabiezējums (P=0,03), hemorāģijas (P=0,01) un villīts (P=0,01) bija sastopami statistiski ticami biežāk IUAA nekā kontroles grupā. Vaskulīts tika diagnosticēts statistiski ticami retāk IUAA grupā nekā kontroles grupā (P=0,01). Starp IUAA smēķētājiem infarktu perēkļi un hemorāģijas bija sastopamas statistiski ticami biežāk nekā kontroles grupas pacientēm (attiecīgi P=0,02 un 0,03).

Tabula N 17. Placentas mikroskopiskas izmaiņas IUAA un kontroles grupās
Dati izteikti skaitļos, procenti iekavās

Histoloģisko izmaiņu nozoloģija	IUAA N=50	Kontrole N=50	P vērtība
Starpbārkstīņu fibrīna izgulsnējums	41 (82)	38 (76)	0,46
Stromāla fibroze	13 (26)	12 (24)	0,82
Citotrofoblasta proliferācija	26 (52)	31 (62)	0,31

Infarktu perēkļi	17 (34)	7 (14)	0,02
Bazālās membrānas sabiezējums	30 (60)	19 (38)	0,03
Hemorāģijas	21 (42)	6 (12)	0,01
Villīts	13 (26)	3 (6)	0,01
Vaskulīts	0 (0)	9 (18)	0,01

8.2. Placentas mikroskopiskas izmaiņas un doplerometriskie izmeklējumi

Doplerometriskie rādītāji bija izmainīti statistiski ticami biežāk IUAA grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (60% pret 18%; $P < 0,0001$). Doplerometriskie rādītāji bija izmainīti 30 gadījumos no 50 IUAA pacientēm, no tiem 15 tika konstatēts patoloģisks *a.umbilicalis* PI vai reģistrēta iztrūkstoša beigu diastoliskā vai ARED plūsma ($n=6$); 22 gadījumos konstatēja paaugstinātu *a.uterina* PI un septiņos gadījumos bija patoloģiski izmainīti PI abos asinsvados. Kontroles grupā doplerometriskie rādītāji bija izmainīti 9 gadījumos no 50, no tiem divos gadījumos tika konstatēti patoloģisks *a.umbilicalis* PI un septiņos gadījumos paaugstināts *a.uterina* PI.

Vienlaicīgi četras un vairāk placentas histoloģiskas izmaiņas bija sastopamas statistiski ticami biežāk IUAA pacientēm ar patoloģiskiem doplerometriskiem rādītājiem nekā kontroles grupā ar neizmainītu dopleru ($P=0,007$); skat. *Tabulu N 18*.

Gadījumos, ja doplerometriskie rādītāji IUAA grupā bija neizmainīti, tikai hemorāģijas bija sastopamas statistiski ticami biežāk nekā kontroles grupā ar normāliem doplerometriskiem rādītājiem (5/41 pret 7/20, $P=0,04$).

Placentās no IUAA pacientēm ar patoloģiskiem doplerometriskiem rādītājiem bazālās membrānas sabiezējums ($P=0,006$) un hemorāģijas ($P=0,02$) bija sastopamas statistiski ticami biežāk, taču vaskulīts retāk ($P=0,048$) nekā kontroles grupā ar normāliem doplerometriskiem rādītājiem.

Gadījumā, ja doplerometriskie rādītāji bija izmainīti vienlaicīgi abos asinsvados, infarktu perēkļi bija sastopami statistiski ticami biežāk IUAA placentās nekā kontroles grupā ar normāliem doplerometriskiem rādītājiem ($P=0,03$). Villīts bija sastopams statistiski ticami biežāk IUAA placentās, bet neatšķīrās starp grupām ar dažādiem

doplerometriskiem rādītājiem. Vaskulīts, pretēji, tika konstatēts 25% kontroles grupas placentās, taču netika atrasts IUAA placentās neatkarīgi no normāla (P=0,018) vai patoloģiska (P=0,048) asins plūsmas profila.

Tabula N 18 . Placentas histoloģiskas izmaiņas IUAA un kontroles grupās atkarībā no doplerometriskiem rādītājiem (dati izteikti skaitļos, procenti- iekavās)

	Normāls doplers		Patoloģisks doplers	
	a.Kontrole (n=41)	b.IUAA (n=20)	c.Kontrole (n=9)	d.IUAA (n=30)
Histoloģisko izmaiņu nozoloģiju daudzums				
0-1	11 (26,9)	4 (20)	3 (33,3)	2(6,7)
2-3	20 (48,8)	11 (55)	3 (33,3)	11 (36,7)
4 un vairāk	10 (24,3)	5 (25)	3 (33,3)	17 (56,6)
				P=0,003 pret a

Hī kvadrāta tendence- IUAA (b+d) pret Kontroli (a+c) : P =0,02

Hī kvadrāta tendence- patoloģiski izmainīts doplers (a+b) pret normālu dopleru (c+d):
P=0,02

DISKUSIJA

1. Mātes faktori

Saskaņā ar Latvijas statistiskajiem datiem (*Latvijas Republikas Veselības ministrija, 2008*) 2008. gadā mazu gestācijas laikam jaundzimušo sastopamība bija 12,5/1000 starp laikā dzimušiem un 17,5/1000 priekšlaicīgi dzimušiem. Augļa augšanas aiztures etioloģiskie faktori Latvijā līdz šim nebija pētīti.

Pretstatā citiem pētījumiem (*Romo, 2009; Beard et al. 2009; McCowan, 2009*) mūsu darbā IUAA grupas grūtniecēm salīdzinot ar kontroles grupu bija līdzīgs sociāli-ekonomiskais stāvoklis (vecums, dzīvesvieta, ģimenes stāvoklis, izglītības līmenis) un reproduktīvā anamnēze, (*Tabulas N 1-2*). Tomēr jāņem vērā, ka pētījums tika veikts Rīgā un iekļautie pacienti bija pārsvarā Rīgas vai Rīgas rajona iedzīvotāji, kas ekonomiskā stāvokļa ziņā atšķiras no citiem Latvijas lauku reģioniem.

Mātes hroniskās saslimšanas var ietekmēt augļa augšanu. Šajā pētījumā mēs novērojām būtisku ekstraģenitālo patoloģiju prevalenci IUAA grupā (*Tabula N 3*). Starp citām hroniskām slimībām IUAA pacientēm tika diagnosticēta vairogdziedzera patoloģija. Literatūrā atrodami trūcīgi dati par mātes vairogdziedzera patoloģijas saistību ar jaundzimušo hipotrofiju (*Vargová, 2008*) un mūsu rezultāti sniedz papildus informāciju šajā jomā. Neskatoties uz to, ka ekstraģenitālās slimības IUAA grupas pacientēm tika ārstētas, tās tomēr būtiski korelēja ar IUAA. Pētījuma grupas pacientes ievērojami biežāk lietoja medikamentus nekā kontroles grupas grūtnieces. Pēdējo gadu laikā visā populācijā pieaug grūtnieču skaits, kas lieto medikamentus. Medikamenti un to metabolīti var šķērsot fetoplacentāro barjeru un iekļūt augļa asinsritē. Daži pētījumi pierāda saistību starp IUAA un antineoplastiskiem līdzekļiem (*Tendron, 2002*), antikonvulsantiem (*Pennell, 2002*) un β -blokatoriem (*Magee, 2000*). Cēloņsakarība starp IUAA un citiem medikamentiem ir neskaidra, tādēļ, nozīmējot medikamentus grūtniecēm, vienmēr jāizvērtē ieguvumi un riski, kas saistīti ar to lietošanu.

Mūsu pētījumā atrastā korelācija starp grūtniecības izraisītu hipertensiju un augļa augšanas aizturi ir saskanīga ar iepriekšējiem pētījumiem (*Jain, 1997; Xiong, 1999; Odegård, 2000*) un var būt saistīta ar placentas disfunkciju (*Long, 1980; Roberts, 2008*). Arī savā pētījumā mēs atklājām specifiskas placentas vaskulāras izmaiņas, piemēram, placentas infarktus un starpbārstiņu hematomas vairumam IUAA pacienšu (*Tabula N 17*), savukārt šāda patoloģija netika atrasta kontroles grupas placentās. Tādējādi mēs piekrītam

citiem autoriem, ka preeklampsijai un augļa augšanas aizturei var būt kopēja etiopatoģenēze (Villar, 2006).

Daudzos pētījumos ir pierādīta smēķēšanas ietekme uz augļa intrauterīnu augšanu (Frisbie et al. 1997; Vahdaninia, 2008). Būtiski atzīmēt, ka mēs novērojam korelāciju starp augļa augšanas aizturi un smēķēšanu ne tikai grūtniecības laikā, bet arī pirms tās (Tabula N 4). Turklāt nevienai smēķētājai ar IUAA pašreizējā grūtniecībā netika konstatēti hipertensīvie stāvokļi. Tas sakrīt ar hipotēzi, ka mātes smēķēšana samazina preeklampsijas risku un tai ir no asinsspiediena neatkarīgs augļa augšanas aiztures cēloņmehānisms (Cnattingius, 1997; Zhang, 1999; Lain, 2003). Virkne iepriekšējo pētnieku atklāja ievērojamu saistību starp pasīvo smēķēšanu un augļa augšanu (Dejin-Karlsson, 1998; Fantuzzi, 2008), taču mūsu dati to nepierādīja; tomēr nevar izslēgt šī riska faktora subjektīvo neizvērtēšanu.

Viens no mūsu atklājumiem bija korelācija starp IUAA un RTI/STI. Iepriekšējie pētījumi liecina, ka no 5 līdz 10 % IUAA gadījumu var būt saistīti ar vīrusu vai protozoju infekciju. Savukārt IUAA korelācija ar STI literatūrā nav minēta (Maulik, 2006b). Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka dzimumceļu infekcijas var izraisīt ne tikai priekšlaicīgu augļūdeņu noplūšanu un priekšlaicīgas dzemdības (Mårdh, 2002; Donders, 2009), bet arī var būt IUAA iemesls. Ascendējoša dzimumceļu infekcija, selektīvi bojājot trofoblasta audus, var kavēt placentas invāziju ar sekojošu placentas disfunkciju, tādējādi ietekmējot intrauterīnu augļa augšanu. Tā kā STI/RTI sijas diagnosticēšanas un ārstēšanas iespējas pirms grūtniecības nav sarežģītas, mūsaprāt, šī saistība starp RTI un IUAA pelna sevišķu ievērību. Plašāki pētījumi ir nepieciešami, lai labāk saprastu saikni starp dzimumceļu infekcijām un IUAA.

Normāla implantācija un placentācija ir izšķirīgi procesi sekmīgam grūtniecības iznākumam. Iepriekš ir ziņots par saistību starp asiņošanu grūtniecības agrīnā periodā un perinatālām komplikācijām (Frisbie et al., 1997; Norwitz, 2006; Saraswat, 2010), taču nav plašu pētījumu par to, kā tas ietekmē intrauterīnu augļa augšanu. Mūsu pētījumā mēs pierādījām korelāciju starp asiņošanu grūtniecības sākumā (ar vai bez ultrasonogrāfiskām trofoblasta atslāņošanās pazīmēm) un augļa augšanas aizturi. Iespējams, ka traucēta placentāra angioģenēze pirmajās nedēļās var radīt placentas nepietiekamību vēlāk. Mēs ierosinām iekļaut šīs pacientu paaugstināta riska grupā ar atbilstošu aprūpi un

novērošanu, kā arī šī informācija ir būtiska grūtniecei, par katru cenu izvēloties grūtniecību saglabājošu terapiju.

Mēs neatradām būtiskas atšķirības starp grupām attiecībā uz grūtniecības ķirurģisku pārtraukšanu anamnēzē un iepriekšējo dzemdību komplikācijām, taču dzemdes anomāliju gadījumos endotēlija disfunkcija var radīt trofoblasta attīstības traucējumus, ar sekojošu IUAA vēlākā grūtniecības periodā. Neskatoties uz to, ka grūtniecības iznākuma prognoze ginekoloģisku slimību gadījumā ir salīdzinoši laba, augļa augšanas dinamika prasa pedantisku prenatalo aprūpi. Šīs riska grupas pacientēm jāsaņem pēc iespējas atbilstoša ārstēšana pirms grūtniecības plānošanas (*Zabak, 2001*), kā arī doplerometriskie *a. uterina* plūsmas mērījumi pirmajā un otrajā trimestrī var tikt izmantoti kā papildus prognostiskie kritēriji IUAA attīstības varbūtībai

Mūsu pētījumā intervāls starp grūtniecībām, kas ilga vairāk par 60 mēnešiem, korelēja ar IUAA. Tas sakrīt ar citiem ziņojumiem (*Kallan, 1997*), bet mehānisms joprojām nav skaidrs. Viena no iespējamām hipotēzēm ir, ka metabolie vai anatomiskie faktori, ko pētīt nebija mūsu uzdevums, var izraisīt gan fertilitātes problēmas, gan šo perinatālo iznākumu (*Zhu, 1999*). Pretstatā citām publikācijām, mūsu pētījumā īss intervāls starp grūtniecībām neietekmēja augļa augšanu. Šis fenomens plaši aprakstīts literatūrā un to skaidro ar mātes uztura rezervju izsmelšanu (*Winkvist, 1992*). Prenatālo vitamīnu substitūcijas uzsākšana agrīnā grūtniecības laikā Latvijā ir ierasta prakse, tā tika uzsākta jau I trimestrī arī mūsu pētījumā iesaistītajām grūtniecēm ar mazu interģenētisko intervālu un ir viens no iespējamiem izskaidrojumiem adekvātai augļa augšanai šīs grupas grūtniecēm. Tāpēc mēs varam rekomendēt prenatalu vitamīnu lietošanu Latvijā, jo tas varētu samazināt IUAA attīstības risku. Reproductīvās veselības speciālistiem, konsultējot sievieti, jāizskaidro saikne starp perinatālām komplikācijām un starpgrūtniecību intervālu, kā arī ieguvumus, optimizējot šo starplaiku.

2. Augļa faktori un perinatālais iznākums

Īsta intrauterīna augļa augšanas aizture populācijā sastopama no 5 līdz 10 % visām grūtniecībām (*Lawn, 2005*). Augļa saslimšanas (hromosomālās patoloģijas līdz 7% un augļa infekcijas līdz 10%) var ietekmēt normālu intrauterīnu augļa augšanu (*Chin-Chu,*

1998; Manning, 2004). Mūsu pētījumā hromosomālās patoloģijas atradām 5,2% jaundzimušo ar IUAA. Tā kā Latvijas prenatalā skrīninga programmā ģenētiskie testi paredzēti tikai augsta riska grūtniecēm un II trimestra skrīninga izmeklējumi notiek 16-18 grūtniecības nedēļās, hromosomālās patoloģijas pētījuma grupas grūtniecēm antenatāli netika apstiprinātas. Mūsu dati liecina, ka prenatalās diagnostikas testi būtu jāpielieto visām grūtniecēm, neatkarīgi no riska faktoriem, pētījumā pierādītais kalpos kā arguments grūtniecības vadīšanas protokola uzlabošanā Latvijā, ar mērķi samazināt perinatālo saslimstību un mirstību.

Līdz 10 % no IUAA gadījumu iemesls var būt vīrusu vai protozoju intrauterīnas infekcijas (Maulik, 2006b; Pinillos-Pisón, 2009). Latvijā specifiskie toksoplazmozes, CMV un HSV testi nav iekļauti prenatalā skrīninga programmā, bet visos gadījumos pēc iestāšanās JITN, IUAA jaundzimušie tika izmeklēti un šīs infekcijas netika konstatētas. Arī prenatalā ultrasonogrāfijā un pēc dzemdībām šo infekciju raksturīgās pazīmes netika atrastas. Tajā pat laikā neonatāla bakteriēmija un septiskie marķieri IUAA grupas zīdaiņiem bija diagnosticēti ievērojami biežāk nekā kontroles grupā, kas norāda uz RTI/STI saistību ar IUAA attīstību.

Tāpat kā citos pētījumos (Goldenberg, 2008), lielākā daļa mūsu IUAA grūtniecības tika atrisinātas pirms 37 nedēļām medicīnisku vai dzemdniecisku iemeslu dēļ. Taču komplikāciju skaits, kas saistīts ar jātrogēnu neiznēsātību mūsu pētījumā bija divas reizes augstāks nekā Dashe (2000) pētījumā, turklāt iejaukšanās biežums IUAA grūtniecībās mūsu pētījumā bija ievērojami augstāks.

Šajā pētījumā perinatālās mirstības biežums bija 64,9 uz 1000 dzemdībām un neonatālā mirstība - 38,9 uz 1000 dzīvi dzimušajiem, un tie ir nepieņemami augsti skaitļi, turklāt augsts operatīvo dzemdību un perinatālo komplikāciju skaits ir saistīts ar ilgāku hospitalizāciju un zīdaiņu saslimstību. Tas rada ievērojamas pacientu ārstēšanas izmaksas (Simell et al., 1993), kuras valstī ar ierobežotu veselības budžetu būtu jāsamazina.

3. Doplerometriskie izmeklējumi IUAA gadījumā

IUAA grūtniecēm bieži korelē ar paaugstinātu PI umbilikālajā artērijā (Trudinger, 1995), un asins plūsmas pārsadali dzīvībai svarīgākajos orgānos (smadzenes, sirds).

Uzturot asins plūsmu dzīvībai svarīgākajos orgānos uz citu orgānu rēķina (zarnas, kauli, aknas), auglis palēnina augšanu un samazina skābekļa patēriņu (*Kiserud, 2006; Kilavuz, 1999; Nathanielsz, 2003*). Literatūrā aprakstīti dažādi IUAA grupēšanas veidi (pēc hemodinamikas traucējumu pakāpes), lai optimizētu dzemdību laiku un vadīšanas taktiku (*Mari, 2008; Gosh, 2009*). Arī mūsu pētījumā tika noteikta korelācija starp doplerometriski konstatētām asins plūsmas novirzēm un negatīviem iznākumiem jaundzimušajiem ar IUAA. Atšķirībā no citiem (*Mari, 2007*) mēs savā pētījumā iekļāvām arī mātes dzemdes artērijas asins plūsmas rādītājus un konstatējām, ka, ne tikai progresējošas hemodinamikas izmaiņas *AU* un *DV* sakrīt ar augstāku perinatālo mirstību, bet arī izmaiņas dzemdes artērijās korelē ar perinatālām komplikācijām (zems novērtējums pēc Apgares skalas pēc 5 min, paaugstināta perinatālā saslimstība ar pārvešanu uz JITN un bērnu slimnīcu. Tādējādi mēs atbalstām *Gosh et al. (2009)* ieteikumu IUAA gadījumos rutīnveidā doplerometriski izvērtēt asins plūsmu dzemdes artērijās, ar mērķi uzlabot grūtniecības aprūpi un samazināt perinatālas komplikācijas. Savā pētījumā mēs pierādījām, ka augļiem ar augšanas aizturi hemodinamikas izmaiņas parādās jau agrīni - 2. trimestra beigās vai 3. trimestra sākumā un tas liecina par placentas faktoru ievērojamu lomu IUAA attīstībā un tas sakrīt ar citu pētnieku atrasto - ja IUAA attīstās vēlīnā grūtniecības periodā, placentārie faktori iesaistīti mazāk (*Llurba, 2009; Crispi, 2006*).

Mūsu pētījumā IUAA pacientēm ar patoloģisku *AU* PI bez centralizācijas pazīmēm, grūtniecības tika biežāk atrisinātas ar ķeizargriezieni. Šo augļu prognoze attiecībā uz perinatālo mirstību ir laba un nāves gadījumu grupā netika konstatētas. Tajā pat laikā jatrogēno komplikāciju skaits jaundzimušajiem bija augsts. Mēs ierosinām attālināt dzemdības IUAA pacientēm ar paaugstinātu PI umbilikālās artērijās bez asins plūsmas pārsadales pazīmēm, regulāri izvērtējot augļa veselības stāvokli (BFP, KTG un doplerometriskos mērījumus), kā tas netiek darīts līdz šim. Tāpēc ir nepieciešams izstrādāt zinātniski pamatotu un izmaksu efektīvu nacionālu stratēģiju attiecībā uz grūtniecības vadīšanas taktiku IUAA gadījumā. Pacientes ar IUAA jānovēro un grūtniecība jāatrisina perinatālās aprūpes centros, kur pieejamas tehnoloģijas un ir apmācīti speciālisti minēto izmaiņu novērtēšanai.

4. Hemodinamikas adaptācijas izmaiņas IUAA gadījumā

Samazinoties vai pasliktinoties placentārajai apasiņošanai, auglim ar adaptācijas mehānismu palīdzību mainās reģionālās asins plūsmas sadalījums: umbilikālās vēnas asins plūsmas ātrums samazinās un kā sekas tam palēninās asins plūsmas ātrums kreisajā portālajā vēnā (*LPV*), kas ir robežšķirtne starp umbilikālo un portālo cirkulāciju (*Haugen, 2005; Nathanielsz, 2003; Kessler, 2009*). Savā pētījumā mēs novērojām samazinātu asins plūsmu caur kreiso portālo vēnu augļiem ar augšanas aizturi, apstiprinot hipotēzi, ka IUAA gadījumā aknas cieš no venozās hipoperfūzijas.

Retrogrāda vai reversa plūsma kreisajā portālajā vēnā retos gadījumos tika konstatēta augļiem ar adekvātu attīstību (*Kessler, 2007*). Mēs atklājām, ka gadījumos ar lielāku vaskulāru rezistenci *LPV* plūsma kļūst reversa nozīmīgi biežāk. Retrogrāda *LPV* asins cirkulācija uz portālās vaskularizācijas rēķina nodrošina *ductus venosus* plūsmu, līdz ar to samazinās aknu labās daivas apasiņošana. Saskaņā ar mūsu datiem, Apgares novērtējumu <7 ballēm 5 minūtes pēc dzimšanas un augsta perinatālā mirstība korelē ar samazinātu asins plūsmu *LPV*; tādējādi doplerometriskie *LPV* plūsmas mērījumi var tikt izmantoti kā papildus prognostiskie kritēriji perinatāliem iznākumiem IUAA gadījumā.

Vēl viens iesaistītais adaptācijas mehānisms ir samazināta rezistence augļa liesas artērijā. Jaunākie pētījumi pierāda liesas artērijas kompensatoru vazodilatāciju, lai nodrošinātu un uzturētu augļa aknu venozo perfūziju (*Dubiel, 2001; Ebbing, 2009*). Mūsu pētījumā tika konstatēta asociācija starp IUAA un samazinātu rezistenci *AS*. Mūsu rezultāti pierādīja, ka zems liesas artērijas *PI* bija saistīts ar augstāku perinatālo mirstību, un tas liecina, ka vairāk cietušajiem augļiem ir izteiktākas hemodinamikas izmaiņas liesā, un tādā veidā var identificēt augļus ar perinatālās nāves risku.

Samazināta un reversa plūsma caur kreiso portālo vēnu un zema liesas artērijas pretestība korelē ar perinatālām komplikācijām augļiem ar augšanas traucējumiem. Tomēr nepieciešami papildu pētījumi, lai labāk izprastu hemodinamikas mehānismu un adaptīvās izmaiņas IUAA.

5. Placentas makroskopiskie un mikroskopiskie bojājumi

Šajā pētījumā tika pierādīta nozīmīga korelācija starp augļa augšanas aizturi un placentas makroskopiskām un mikroskopiskām izmaiņām.

Placentas svars un fetoplacentārā svara koeficients IUAA gadījumos bija ievērojami zemāki nekā kontroles grupai, kas saskan ar iepriekšējiem pētījumiem (*Fox, 2003; Oliveira, 2002*). Mēs neatradām atšķirības starp grupām attiecībā uz placentas biezumu. To var izskaidrot ar progresējošu bārkstiņu zarošanos, lai nodrošinātu adekvātu barības vielu apmaiņas virsmu (*Salafia, 2006*). Tomēr samazināts augļa un placentas svara koeficients (zem 10. percentīles savam gestācijas laikam) liecina par neadekvātu kompensāciju (*Thompson, 2007*).

Nabas saites apvijumu ap dažādām augļa ķermeņa daļām mēs novērojam biežāk pētījuma grupas pacientēm nekā kontroles grupā, taču šī atšķirība nebija statistiski ticama. Arī saīsināta nabas saite var būt iemesls augļa asinsrites traucējumiem hroniskas vai recidivējoši intermitējošas nabas saites kompresijas dēļ (*Redline, 2004; Hua, 2010*). Tāpēc prenatalā ultrasonogrāfiskā izmeklēšanas laikā jānosaka un jādokumentē nabas saites daudzkārtējie apvijumi; iegūtā informācija var būt noderīga perinatālo iznākumu prognozei (*Sherer, 1996; Grzesiak, 2006*).

Iepriekš novērota korelācija starp nabas saites piestiprināšanos apvalkos un IUAA (*Biswas, 2003*). Mūsu pētījumā mēs tomēr neatradām atšķirības attiecībā uz nabas saites piestiprināšanos pie placentārā diska (*Tabula N 16*). Izmeklējot 1000 placentas, arī *Uyanwah-Akpom* (2005) nepierādīja saistību starp nabas saites piestiprināšanos margināli vai apvalkos un mazu augļa dzimšanas svaru, augļa hipoksiju vai intrauterīnu augļa nāvi.

Daudzi morfoloģi aprakstījuši dažādas izmaiņas placentā, kas ietekmē normālu trofoblasta funkciju (*Salafia, 1995; Salafia, 2003; Rayburn, 1989; Kraus, 2004*). Mēs novērojam IUAA saistību ar infarktiem un trofoblasta bazālās membrānas sabiezējumu (*Tabula N 17*). Iepriekšminētās patoloģiskās izmaiņas izraisa asinsvadu bojājumus un līdz ar to samazina augļa asins plūsmu ar sekojošu IUAA attīstību (*Salafia, 1995; Salafia, 2003; Rayburn W, 1989; Shepard, 1980; Mardi, 2003*).

Šajā pētījumā IUAA placentās biežāk novēroja arī starpbārkstiņu hematomas. Starpbārkstiņu hematomas un bārkstiņu infarkti var būt saistīti ar mātes trombofiliju (*Redline, 2006*); tāpēc smagu IUAA gadījumos jāapsver iespēja izslēgt ģenētiski

predisponētus asinsreces traucējumus. Mēs arī pieņemam, ka antitrombotiska terapija var uzlabot grūtniecības iznākumu smagas IUAA gadījumā (*Bujold, 2009*).

Pētījuma grupas pacientēm biežāk novērojām hronisku villītu, kas ir IUAA iespējams cēlonis ar risku atkārtoties turpmākajā grūtniecībā (*Redline, 2007*). Kontroles grupas placentās, pretēji, ievērojami biežāk atradām vaskulītu, kas iespējams saistīts ar vaginālām dzemdībām (*So-Young Park, 2002*).

Lai arī citos pētījumos ir aprakstītas placentas anomālijas (placentas atslāņošanās, citotrofoblasta proliferācijas) saistība ar mātes smēķēšanu (*Zdravkovic, 2005; Salafia, 1999*), mums neizdevās pierādīt, ka citotrofoblasta proliferācija biežāk sastopama smēķējošām pacientēm ar IUAA nekā kontroles grupā. Taču mūsu pētījumā smēķējošām IUAA pacientēm statistiski ticami biežāk novērojām starbārkstiņu hematomas un bārkstiņu infarktus. Kā jau minējām, ne tikai smēķēšana grūtniecības laikā, bet arī smēķēšana pirms grūtniecības ir cieši saistītas ar IUAA (*Tabula N 4 un 5*). 2008. gadā Latvijā 14% no visu nedzīvi dzimušo un 10,2% no dzīvi dzimušo mātēm bija smēķētājas (*LR Veselības ministrijas dati, 2008*). Visu šo iemeslu dēļ jāmotivē sievietes pārtraukt smēķēšanu ne tikai grūtniecības laikā, bet jau kādu laiku pirms grūtniecības plānošanas. Arī profilaktiska aspirīna nozīmēšana jāapsver smēķējošām sievietēm, lai novērstu IUAA attīstības risku.

6. Placentas mikroskopiskās izmaiņas un doplerometriskie izmeklējumi

Dzemes un umbilikālo artēriju doplersonogrāfija ļauj izvērtēt asins plūsmu uteroplacentārajā baseinā. Iepriekšējos pētījumos ir pierādīta korelācija starp placentas patoloģiju un izmaiņām dzemes un nabas saites artēriju plūsmā (*Sebire, 2001; Madazli, 2003*). Lai arī dažos pētījumos atrasta saikne starp fibrīna izgulsnējumu, citotrofoblasta proliferāciju, stromālo fibrozi un izmaiņām doplerometriskajos rādītājos grūtniecēm ar pierādītu IUAA (*Aardema, 2001; Dicke, 2009*), mums neizdevās apstiprināt šo sakarību. Taču IUAA gadījumos tika atrasta cieša korelācija starp bārkstiņu infarktiem vai trombu veidošanos un izmaiņām doplerometriskajos parametros. Atklājums, ka kontroles grupas jaundzimušajiem ar normāliem doplerometriskiem rādītājiem tika konstatētas līdzīgas placentas izmaiņas kā IUAA placentās grūtniecēm ar normāliem doplerizmeklēšanas

rādītājiem, liecina, ka augšanā atpalikušiem augļiem ar normālu asinsriti uteroplacentārā baseinā augšanas ātrums nav atkarīgs no placentāriem iemesliem. Šajā pētījumā, kā arī mūsu iepriekšējos novērojumos, bazālās membrānas sabiezējums un starpbārkstiņu hematomas/ trombi un villīts bija saistīti ar IUAA, liecinot par obstruktīviem bojājumiem (Dicke, 2009).

Vaskulīts ticami biežāk tika atrasts kontroles grupas placentās nekā IUAA grupā, un tas nebija saistīts ar izmaiņām doplerometrijā.

Vaskulāro rezistenci IUAA gadījumā nevar izskaidrot tikai ar histopatoloģiskām izmaiņām placentā. Saskaņā ar mūsu datiem, tikai bārkstiņu infarkti un starpbārkstiņu hematomas nozīmīgi korelē ar doplerometriski konstatētām dzemdes un nabas saites artēriju plūsmas izmaiņām IUAA grūtniecībā. Tāpēc mēs pieņemam, ka doplerometriskie rādītāji var prognozēt hemorāģiskus un išēmiskus placentas bojājumus grūtniecībā ar IUAA.

SECINĀJUMI

1. Sekojošiem mātes riska faktoriem ir būtiska loma augļa augšanas aiztures gadījumā:
 - Nelabvēlīgi sociālekonomiski apstākļi: zems svara pieaugums grūtniecības laikā, smēķēšana pirms un grūtniecības laikā;
 - Dzemnieciskie faktori: starplaiks starp grūtniecībām ilgāk par 60 mēnešiem, asiņošana I trimestrī;
 - Dzimumceļu infekcijas: *Chlamidia trachomatis*, bakteriālā vaginoze grūtniecības laikā;
 - Citi: ekstragenitālas slimības un medikamentu lietošana terapeitiskos nolūkos.
2. Galvenie IUAA augļa riska faktori ir nediagnosticētas hromosomālas patoloģijas un augļa anomālijas. Smagu IUAA gadījumā kariotipa noteikšana jebkurā grūtniecības laikā būtu jāiekļauj Latvijas antenatālās aprūpe vadlīnijās.
3. Agrīns IUAA attīstības laiks tieši korelē ar hemodinamikas izmaiņu smaguma pakāpi.
4. Perinatāla mirstība IUAA grupā ar paaugstinātu umbilikālās artērijas PI bez centralizācijas pazīmēm ir zema, bet jaundzimušo jatrogēno saslimstību skaits ir augsts, tādējādi šīs IUAA grupas grūtniecības ir vēlams prolongēt, regulāri kontrolējot hemodinamikas radītājus un BFP. IUAA saistīta ar augstu operatīvo dzemdību skaitu un

jatrogēni radītu grūtniecības neiznēsāšanu ar sekojošu jaundzimušo saslimstību. Izlemjot jautājumu par grūtniecības atrisināšanas laiku un dzemdību vadīšanas taktiku, jāizvērtē risks starp grūtniecības prolongāciju auglim nelabvēlīgos apstākļos pret neiznēsātības risku un komplikācijām, kas saistītas ar neiznēsātību, ietverot plašus doplerometriskos rādītājus dažādos mātes un augļa asinsvados dinamiskā.

5. RTI grūtniecības laikā paaugstina hemodinamikas izmaiņu attīstības risku.

6. Samazināta venozā plūsma kreisajā portalajā vēnā un zems liesas artērijas PI ir jauni perinatālo komplikāciju prognostiskie kritēriji augļiem ar augšanas aizturi.

7. IUAA gadījumā placentas makroskopiskās un mikroskopiskās izmaiņas norāda uz samazinātu asins plūsmu. Zems placentas svars un fetoplacentārā svara koeficients, kā arī infarktu perēkļi un hemorāģijas ir visbiežāk konstatētās placentas anomālijas. Smēķēšana ir galvenais šo placentas patoloģiju riska faktors. Placentas histoloģiskā izmeklēšana IUAA gadījumos ir klīniski pamatota un palīdz aprūpes sniedzējam izskaidrot IUAA iemeslus un prognozi nākošajām grūtniecībām.

8. Patoloģiskas izmaiņas doplerometriskajos rādītājos ļauj prognozēt hemorāģiskus un išēmiskus placentas bojājumus IUAA grūtniecībā.

KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS UN NĀKOTNES ASPEKTI

Mēs ierosinām izmantot mūsu pētījuma rezultātus, lai izstrādātu nacionālās vadlīnijas par grūtniecības un dzemdību vadīšanas taktiku intrauterīnu augļa augšanas aiztures gadījumā. Mēs ceram, ka tas palīdzēs samazināt nevajadzīgu operatīvu iejaukšanos biežumu un samazinās perinatālo saslimstību un mirstību Latvijā.

Smēķēšanas pārtraukšana pirms grūtniecības plānošanas, ginekoloģisko patoloģiju un RTI skrīnings un ārstēšana var samazināt risku IUAA attīstībai Latvijā. Reproductīvās aprūpes speciālistiem jākonsultē sievietes par optimālu starplaiku starp grūtniecībām.

Ekstraģenitālo slimību diagnostika un ārstēšana pirms grūtniecības var samazināt IUAA attīstības risku Latvijas populācijā. Tajā pat laikā nozīmējot medikamentus grūtniecēm, vienmēr jāizvērtē ieguvumi un riski, kas saistīti ar to lietošanu.

Mēs ierosinām izveidot specifiskas nacionālās dzimšanas svara tabulas, lai novērtētu intrauterīnu augļa augšanu un samazinātu viltus IUAA diagnozi.

Doplerometriskie *a. uterina* plūsmas mērījumi grūtniecēm ar IUAA riska faktoriem pirmajā un otrajā trimestrī var tikt izmantoti kā papildus prognostiskie kritēriji iespējamai IUAA attīstībai.

Veicot doplerometriskos mērījumus, varam prognozēt hemorāģiskus un išēmiskus placentas bojājumus. Mātes trombofīlijas skrīnings un profilaktiska antikoagulanta lietošana IUAA gadījumos ar patoloģiskiem rādītājiem uteroplacentārajā baseinā var uzlabot perinatālo iznākumu. Turpmāki randomizēti pētījumi par mazmolekulāra heparīna ar vai bez aspirīna lietošanu un doplerometriskiem parametriem precīzēs šo medikamentu pozitīvo efektu uz mātes/augļa asinsriti.

Talākejoši pētījumi par augļa aknu asinsriti paplašinās mūsu zināšanas par augļa augšanas aiztures patoģenēzi. Mēs turpināsim pētījumu, jo papildus dati uzlabos iespēju identificēt augļus ar perinatālu komplikāciju attīstības risku, un varbūt ļaus izveidot jaunus diagnostikas testus. Samazinātai aknu daivas oksigenizācijai var būt ilgtermiņa sekas, piemēram, metaboli traucējumi pieaugušā dzīvē. Būtu interesanti izvērtēt šos aspektus IUAA bērniem, novērojot tos tālākajos dzīves posmos.

Mēs ierosinām izveidot nacionālās, mūsu populācijai raksturīgas, liesas artērijas PI normogrammas, lai diferencēti novērtētu un uzlabotu grūtniecības aprūpi augsta riska pacientēm.

Pašlaik mēs esam uzsākuši pētījumu, kurā tiks iekļautas 200 grūtnieces, lai pārbaudītu hipotēzi, ka patoloģiska vaginālā flora var ietekmēt intrauterīno augšanu. Mātes faktoru, piemēram, smēķēšanas un dzimumceļu infekciju ietekme uz augļa aknu asinsriti, ir turpmāko pētījumu uzdevums.

RSU Dzemdniecības un ginekoloģijas katedrā turpinās pētījumi par RSI/STI ietekmi uz grūtniecības gaitu un iznākumu. Grūtniecēm ar maksts floras izmaiņām un ar normālu mikrofloru paredzēts veikt sērijveida doplerometriskos izmeklējumus IUAA un RTI savstarpējās saistības turpmākai izpētei.

ORIGINĀLPUBLIKĀCIJU SARAKSTS

1. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Donders G. Preventable maternal risk factors and association of genital infection with fetal growth restriction. // *Gynecol Obstet Invest.*- 2010. Nr. 70. - 219.-226.
2. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GGG. Placental pathology in foetal growth restriction and smoking. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*- 2011. Nr. 155. – 36.-40.
3. Vedmedovska N, Melderis I, Rezeberga D, Teibe U, Donders G G G. Microscopic lesions of placenta and Doppler velocimetry related to fetal growth restriction. // *Archives of Gynecology and Obstetrics.*-2010 (pieņemts publikācijai. 2010 Dec 14. Epub ahead of print PMID: 21153651).
4. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Donders G G G. Predicting fetal prognosis by assessing fetal and maternal flow patterns in pregnancies with fetal growth restriction. // *Acta Chirurgica Latviensis.*- 2010. Nr. 10. - 42.-47.
5. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Donders G G G. Adaptive changes in splenic artery and left portal vein in fetal growth restriction. // *Journal of Ultrasound in Medicine*- 2011. (pieņemts publikācijai).
6. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Donders, G G G, Polukarova S. Fetal Growth Restriction in Latvia. // *IJOG*- 2010. Nr. 111. – 185.-6.
7. Torloni M R, Vedmedovska N, Merialdi M, Betrán A P, Allen T, González R, Platt L L. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. // *Ultrasound Obstet Gynecol*- 2009. Nr. 33 (5). - 599.-608.
8. Vedmedovska N., Melderis, I., Rezeberga, D. (2009) Doppler Velocimetry and Microscopic Lesions of Placenta in Fetal Growth Restricted Pregnancies. // *IJOG*- 2010. Nr. 107. S2, pp S370.
9. Zodzika J, Rezeberga D, Jermakova J, Vasina O, Vedmedovska N, Donders GGG, Association between increased vaginal pH and flora type in pregnant women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* - 2010 . Nr. 90. – 41.-6.

KONFERENČU TĒZES PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. Lisabona, Portugāle, 20. Eiropas Kongress Dzemdniecībā un Ginekoloģijā, tēzes un stenda referāts” Placentas makroskopiska un mikroskopiska izmeklēšana intrauterīnas augšanas aiztures gadījumā”. 04-08.03.2008.g. *Tēzes un Stenda referāts*
2. Rīga, Latvija, 7. RSU zinātniskā konference. „Placentas makroskopiska un mikroskopiska izmeklēšana intrauterīnas augšanas aiztures gadījumā”. 13-14.03.2008.g. *Tēzes un Stenda referāts*.
3. Reikjavīka, Islande, 16. Ziemeļvalstu Federācijas Kongress Dzemdniecībā un Ginekoloģijā. „Mātes riska faktori intrauterīnas augšanas aiztures gadījumā Latvijā”. *Tēzes un Stenda referāts*. 14-17.06. 2008.g.
4. Chicago, USA. The 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. "Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis". M. R. Torloni, N. Vedmedovska, M. Meriardi, A. P. Betran, T. Allen, R. Gonzalez, L. D. Platt. 24-28.08.2008.g. *Tēzes*.
5. Rīga, Latvija. Baltijas valstu starptautiskā konference dzemdniecībā un ginekoloģijā un 5. Latvijas Ginekologu un Dzemdību speciālistu kongress. “Augļa riska faktori intrauterīnās augšanas aiztures gadījumā”. N.Vedmedovska, D.Ezerina, I.Jermakova, D.Rezeberga. 10-11.10. 2008.g. *Tēzes un referāts*.
6. Rīga, Latvija. Baltijas valstu starptautiskā konference dzemdniecībā un ginekoloģijā un 5. Latvijas Ginekologu un Dzemdību speciālistu kongress. ”Mātes faktori intrauterīnās augšanas aiztures gadījumā”. 10-11.10.2008.g. *Tēzes un Stenda referāts*.
7. Parīze, Francija. 11.World congress contraversies in obsterics, gynecology and infertility.” Fetal factors for intrauterine growth restriction and outcomes in Latvia”. N.Vedmedovska, D.Ezerina, I.Jermakova, D.Rezeberga. 27-30.11.2008.g. *Tēzes un Stenda referāts*.
8. Rīga, Latvija. 6. Latvijas Ārstu kongress. "Intrauterīnā augļa augšanas aizture Latvijā, diagnostika, riska faktori". N.Vedmedovska, D. Ezeriņa, I. Melderis, D.Rezeberga.. 19-21.06.2009.g. *Tēzes un referāts*.
9. Keiptauna, Dienvidāfrikas Republika. XIX FIGO kongress. "Doppler Velocimetry and Microscopic Lesions of Placenta in Fetal Growth Restricted Pregnancies". N.Vedmedovska, I. Melderis, D.Rezeberga. *Tēzes un referāts*. 4-9.10.2009.g.
10. Rīga, Latvija, 9. RSU zinātniskā konference. Doplerometriski konstatētas hemodinamiskas izmaiņas augļa augšanas aiztures gadījumā: iznākumi. N. Vedmedovska, D. Rezeberga, U. Teibe. 18-19.03.2010.g. *Tēzes un referāts*.

11. Rīga, Latvija. 5. Baltijas valstu ultrasonogrāfijas konference dzemdniecībā un ginekoloģijā, "Safety of ultrasound in pregnancy". M. R. Torloni, N. Vedmedovska, M. Merialdi, A. P. Betraņ, T. Allen, R. Gonzalez, L. D. Platt. 19-21.06.2009.g. *Tēzes un referāts.*
12. Antverpene, Beļģija, 21. Eiropas Kongress Dzemdniecība un Ginekoloģijā, "The preventable maternal risk factors and association of genital infections with Intrauterine growth retardation". N. Vedmedovska, D. Rezeberga, U. Teibe, G.G. G. Donders, J. Žodžika. 5-8.05.2010.g. *Tēzes un referāts.*
13. Antverpene, Beļģija. 21. Eiropas Kongress Dzemdniecība un Ginekoloģijā. Association between increased vaginal pH and flora type in pregnant women. Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Vedmedovska N., Bite R., Pundure I., Strazdina L., Baranovska D., Vidnere I., Dresmane A., Jermakova I., Donders G. 5-8.05.2010.g. *Tēzes.*
14. Prāgā, Čehija, The 20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. "Splenic artery and the left portal vein Doppler flow velocimetry in growth-compromised fetuses". N. Vedmedovska, D. Rezeberga, U. Teibe. 10-14.10.2010.g. *Tēzes un referāts.*

PATEICĪBA

Šis pētījums ir veikts Rīgas Dzemdību namā. Pateicību par palīdzību izsaku struktūrvienību vadītājai un kolēģiem Dacei Ezeriņai, Ivetai Bičevskai, Santai Tanbergai, Janai Žodžikai, Irinai Jermakovai, Vitai Začestai, Larisai Piekalnietai un Verai Kokarevičai; Rīgas Dzemdību nama valdes priekšsēdētājai Ilzei Lietuvietei un poliklīnikas "Via Una" valdes priekšsēdētājai Natālijai Bagramjanai, kolēģiem un vecmātem no Rīgas Dzemdību nama un RSU Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras. Pateicību par palīdzību darba statistisku rezultātu interpretācijā izsaku profesoram Uldim Teibem un Andai Karnītei.

Īpašu pateicību par atbalstu un sapratni šajā laika periodā, kad strādāju pie doktora disertācijas, vēlos izteikt vīram, meitām, vecākiem un mana darba vadītājai asoc. profesorei Dacei Rezebergai.

Šis darbs ir tapis, pateicoties Latvijas Zinātnes Padomes grantam un Eiropas Struktūrfondu grantam.



