

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**ASISTĒTAS REPRODUKTĪVAS TEHNOLOĢIJAS  
GRŪTNIECĪBA,  
TĀS IZNĀKUMS MĀTĒM UN JAUNDZIMUŠAJIEM**

DIPLOMDARBS

Autors: **Viktorija Margevičus**  
Studenta apliecības Nr.: vs13069  
Darba vadītājs: Dr. paed. Margarita Puķīte

RĪGA 2019

# SATURS

KOPSAVILKUMS .....	5
SUMMARY .....	6
DARBĀ IZMANTOTIE SAISINĀJUMI .....	7
IEVADS .....	8
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	9
1.1 ART vēsturiskais aspekts.....	9
1.2. ART veidi .....	9
1.2.1. <i>In vitro</i> apaugļošana.....	10
1.2.2. Intracitoplazmatiska viena spermatozoīda injekcija.....	10
1.2.3. Intrauterīna inseminācija.....	11
1.2.4. Oocītu un spermas donēšana .....	11
1.3. ART izpilde.....	12
1.3.1. I solis – olnīcu darbības supresija, receptoru desensitizācija.....	12
1.3.2. II solis – Olnīcu superstimulācija .....	13
1.3.3 III solis – Olnīcu punkcija.....	14
1.3.4 IV solis - Inseminācija/ICSI un fertilizācija .....	14
1.3.5. Piektais solis – Embriotransfērs .....	14
1.3.6. VI solis – Luteīnās fāzes atbalsts .....	15
1.4. Sasaldēts embrijs .....	15
1.5. ART komplikācijas.....	17
1.5.1. Olnīcu torsija .....	18
1.5.2. Trombembolisks notikums.....	18
1.5.3. Mehāniska trauma .....	18
1.5.4. Ektopiskā un heterotopiskā grūtniecība.....	18
1.5.5. Daudzaugļu grūtniecība .....	19
1.5.6. Olnīcu hiperstimulācijas sindroms .....	19
1.5.7. Preeklampsija un eklampsija.....	19
1.5.8. Gestācijas diabēts .....	20
1.5.9. Priekšlaicīgas dzemdības .....	20
1.5.10. Olnīcu onkoloģiska saslimšana .....	21
1.5.11. Placentas priekšguļa.....	21
2. MATERIĀLI UN METODES.....	23

2.1. Darba hipotēzes.....	23
2.2. Pētījuma veids.....	23
2.3. Pētījuma populācija.....	23
2.4. Pētījumā iekļaušanas kritēriji.....	23
2.5. Izslēgšanas kritēriji.....	24
2.6. Datu analīze.....	24
3. REZULTĀTI.....	25
3.1. Mātes vecums.....	25
3.2. Ķermeņa masas indekss.....	26
3.3. Smēķēšana.....	27
3.4. Kopējais grūtniecību skaits.....	28
3.5. Iepriekšējo grūtniecību iznākumi.....	28
3.5.1. Spontānais aborts.....	29
3.5.2. Missed aborts.....	29
3.5.3. Legāls aborts.....	29
3.5.4. Ārpusdzemdes grūtniecība.....	30
3.6. Ginekoloģiskās manipulācijas.....	30
3.6.1. Dzemdes dobuma abrāzija.....	31
3.6.2. Miomektomija.....	31
3.6.3. Salpingektomija.....	31
3.6.4. Cistektomija.....	31
3.6.5. Dzemdes kakla ķirurģija.....	32
3.7. Grūtniecības komplikācijas.....	32
3.7.1. Gestācijas diabēts.....	33
3.7.2. Preeklampsija.....	33
3.7.3. Grūtnieču hipertensija.....	33
3.7.4. Asiņošana agrīnā grūtniecības periodā.....	33
3.8. Dzemdes kakla nepietiekamība.....	34
3.9. Dzemdes kakla garums.....	34
3.10. Perinatālas komplikācijas.....	35
3.10.1. Placenta praevia.....	36
3.10.2. Priekšlaicīga placentas atslāņošanās.....	36
3.10.3. DVOPS.....	36
3.10.4. Polihidramnions.....	36
3.10.5. Oligohidramnions.....	36

3.10.6. Anhidramnions .....	37
3.10.7. Horioamnionīts .....	37
3.10.8. Intrauterīna augļa nāve .....	37
3.10.9. Agrīna perinatāla nāve .....	37
3.11. Dzemdību laiks.....	38
3.12. Priekšlaicīgas dzemdības .....	38
3.13. Grūtniecības atrisināšanas veids .....	39
3.14. Komplikācijas mātei pēc dzemdībām.....	40
3.14.1 Agrīna pēcdzemdību asiņošana .....	40
3.14.2 Placentas adhēzija .....	40
3.14.3. Septiskie procesi .....	41
3.14.4. Dzemdes atonija .....	41
3.15. Jaundzimušā parametri .....	41
3.15.1. Jaundzimušā svars .....	42
3.15.2. Jaundzimušā garums .....	42
3.15.3. Apgara skala 1. Minūtē .....	42
3.15.4. Apgara skala 5. minūtē .....	42
3.15.5. Zema dzimšanas masa .....	42
3.15.6. Makrosomija.....	43
DISKUSIJA .....	44
PATEICĪBAS .....	49
IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI.....	50
DOKUMENTĀRĀ LAPA .....	55

## KOPSAVILKUMS

**Ievads.** Pēc PVO datiem, neauglība skar katru 4 pāri reproduktīvā vecumā, līdz ar to asistētās reproduktīvās tehnoloģijas paliek arvien populārākas. Neskatoties uz mākslīgās apaugļošanas iespēju neauglīgam pārim tikt pie bērna, zinātniskajā literatūrā aprakstīta negatīva superovulācijas ietekme uz sievietes organismu, palielinot komplikāciju attīstīšanās risku, kas varētu ietekmēt sievietes un jaundzimušā veselības stāvokli.

**Darba mērķis.** Izpētīt grūtniecības un perinatālo komplikāciju iestāšanās biežumu, superovulācijas ietekmi uz grūtniecības iznākumu, kā arī salīdzināt jaundzimušā parametrus mākslīgās apaugļošanas un spontānas grūtniecības grupās.

**Materiāli un metodes.** Prospektīvs, salīdzinošs pētījums tika veikts laika posmā no 2015.gada janvāra līdz 2018.gada maijam SIA "IVF RIGA". Iekļaušanas kritēriji: jebkura vecuma pacientes, kuras piedalījās klīniskās mākslīgās apaugļošanas programmā un kuras tika novērotas ar spontāni iestājušos grūtniecību; pirmdzemdētājas bez blakussaslimšanām, ar vienaugļu grūtniecību bez augļa anomālijām. Iegūtie dati tika statistiski analizēti "R" programmā.

**Rezultāti.** Pētījumā tika analizēti 221 gadījumi, no kuriem 112 gadījumi jeb 50,7% ir no kontroles grupas (spontānas grūtniecības) un 109 gadījumi jeb 49,3% no pētāmās grupas, proti, 100 gadījumos tika veikta IVF. Vidējais vecums ART grupā bija 32.6 (SD ± 4.3), bet kontroles grupā 30.0 (SD ± 4.6 gadi (p=0.001). Vidējais ĶMI pētāmā grupā bija 27.2 (SD ± 4.7), bet kontroles – 26.7 (SD ± 4.4) kg/m<sup>2</sup> (p=0.543). Grūtniecības komplikāciju skaits ir ticami atšķirīgs starp abām grupām (p=0.023). Gestācijas diabēts attīstās biežāk ART grupā nekā kontroles grupā (p=0.034, OR= 0.3063; CI 95% 0.0385-0.8415). Preeklampsijas (p=0.666), grūtnieču hipertensijas (p=0.489), asiņošanas agrīnā grūtniecības periodā (p=1.0) risks statistiski nav palielināts ART grupā. Vidējais dzemdes kakla garums ART grupā bija 38.0 (SD± 7.2), respektīvi non-ART grupā – 38.3 (SD± 4.0) mm (p=0.754). Dzemdību laiks ART grupā bija 38.8 (SD ± 2.9), non-ART – 39.6 (SD ± 2.0) nedēļas, kas statistiski ticami atšķirās abās grupās (p=0.019, OR=1.1663; 95% CI 1.0124-1.3436). Priekšlaicīgu dzemdību risks ir paaugstināts ART grupā nekā non-ART grupās (p=0.006, OR=0.1343; 95% CI 0.0296-0.6100). Jaundzimušo parametri abās grupās nav statistiski ticami atšķirīgi.

**Secinājumi.** Mākslīgās apaugļošanas gadījumā ir lielāks grūtniecības komplikāciju rašanās biežums nekā spontānas grūtniecības gadījumā, proti, ir palielināts gestācijas diabēta risks, kā arī ir palielināts priekšlaicīgo dzemdību risks, kas ir bērna morbiditātes un mortalitātes riska faktors. Atšķirība starp jaundzimušajiem parametriem netika konstatēta.

**Atslēgvārdi.** Mākslīga apaugļošana, IVF, mātes iznākumi, jaundzimušā iznākumi

## SUMMARY

**Introduction.** According to WHO statistics one in every four couples are affected by infertility, that is why assisted reproductive technology has a tendency to become more popular. Despite of the fact that using assisted reproductive technology each infertility couple can have a baby, some research papers demonstrate us that there is a negative effect of superovulation on women's health, which can cause pregnancy complications that may affect pregnant women and newborns health problems.

**Objectives.** To investigate the frequency of pregnancy and perinatal complications which can occur to women who had an IVF procedure, superovulation effect on pregnancy outcome, and to compare newborns parameters in both groups.

**Materials and Methods.** Prospective, comparing research work that was done from January 2015 to January 2018 in one of the infertility treatment clinics SIA "IVF RIGA". Inclusion criteria were: patients of any age who participated in the IVF program and who had a spontaneous pregnancy; nulliparous without co-morbidity with 1 fetus without congenital anomalies. The obtained data was analysed in statistic program "R".

**Results.** The study included 221 women, 112 or 50.7% of them had a spontaneous conception and 109 women or 49.3% had an artificial conception. The mean age in ART group was 32.6 (SD  $\pm$  4.3), in control group - 30.0 (SD  $\pm$  4.6 gadi ( $p=0.001$ ). The mean BMI in ART group was 27.2 (SD  $\pm$  4.7), in control group - 26.7 (SD  $\pm$  4.4) kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.543$ ). The rate of pregnancy complications had a positive association between two groups ( $p=0.023$ ). Gestational diabetes develops more frequent in ART group ( $p=0.034$ , OR= 0.3063; CI 95% 0.0385-0.8415). Risk of preeclampsia ( $p=0.666$ ), gestational hypertension ( $p=0.489$ ), early vaginal bleeding ( $p=1.0$ ) statistically is not higher in ART group than in ART group. The main cervix length in ART group was 38.0 (SD $\pm$  7.2), respectively in non-ART group - 38.3 (SD $\pm$  4.0) mm ( $p=0.754$ ). The gestational weeks at labour in ART group were 38.8 (SD  $\pm$  2.9), in non-ART - 39.6 (SD  $\pm$  2.0) , which has a statistical difference in both groups ( $p=0.019$ , OR=1.1663; 95% CI 1.0124-1.3436). The risk of preterm births is higher in ART group than in non-ART group ( $p=0.006$ , OR=0.1343; 95% CI 0.0296-0.6100). The parameters of new-borns are not statistically different in both groups.

**Conclusions.** The risk of pregnancy complication is higher in artificial fertilization group than in non-ART group. The rate of gestational diabetes is higher in ART group than in non-ART group. In addition, the risk of preterm birth is more frequent in ART group. There is no difference between newborns parameters in both groups.

**Keywords.** Artificial fertilization, IVF, mothers outcome, newborn outcome

## DARBĀ IZMANTOTIE SAISINĀJUMI

Saisinājums	Angļu valodā	Latviešu valodā
ART	Assisted Reproductive Technology	Asistētas reproduktīvas tehnoloģijas
CI	Confidence Interval	Ticamības intervāls
CO <sub>2</sub>	Carbon dioxide	Oglekļa dioksīds
ET	Embryo transfer	Embriotransfērs
FET	Frozen embryo transfer	Atsaldēta embrija transfērs
FSH	Follicle-stimulating hormone	Folikulstimulējošais hormons
G	Gram	Grams
GIFT	Gamete Intra-Fallopian Transfer	Gametū pārvietošana olvadā
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	Gonadotropīna atbrīvotājhormona hormons
HCG	Human choriogonadotropin	Cilvēka horiongonadotropīns
HMG	Human Menopausal gonadotropin	Cilvēka menopauzāls gonadotropīns
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	Viena spermatozoīda injekcija olšūnas citoplazmā
IUI	Intrauterine insemination	Intrauterīna inseminācija
IVF	In vitro fertilization	Mākslīgā apaugļošana
kg/m <sup>2</sup>	Kilograms/square meter	Kilogrami kvadrātmetrā
ĶMI	Body mass index	Ķermeņa masas indekss
LH	Luteinizing hormone	Luteinizējošais hormons
OR	Odds Ratio	Izredžu attiecības
PESA	Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration	Epididimiāla spermas aspirācija
PVO	World Health Organisation	Pasaules Veselības Organizācija
rFSH	Recombinant follicle-stimulating hormone	Rekombinētais folikulstimulējošais hormons
TESA	Testicular sperm aspiration	Testikulāra spermas aspirācija
TESE	Testicular sperm extraction	Testikulāra spermas ekstrakcija
USG	Ultrasonography	Ultrasonogrāfija
ZIFT	Zygote Intrafallopian Transfer	Zigotu pārvietošana olvadā

## IEVADS

Neauglība ir reproduktīvās sistēmas slimība, kuras gadījumā neiestājas klīniska grūtniecība, dzīvojot regulāru dzimumdzīvi 12 mēnešu laikā. (WHO, 2012). Šī problēma ir ne tikai medicīniska, bet arī psihoemocionāla, sociāla un ekonomiska. Mūsdienās izredzes tikt pie bērna ir augstas, izmantojot asistētas reproduktīvas tehnoloģijas, kas ar katru gadu paliek modernākas un pieejamākas. Par mākslīgās apaugļošanas metodēm sabiedrība uzzināja, kad piedzima meitene *Louise* 1978.gadā, kura bija ieņemta IVF ceļā (Cohen J et al., 2005). Lai pielietotu asistētas reproduktīvas tehnoloģijas, piemēram, IVF vai IVF/ICSI, jāstimulē sievietes olnīcas, ar domu iegūt vismaz 3 folikulus, lai mākslīgi apaugļotu un ievadītu embriju sievietes dzemdes dobumā. Olnīcu stimulācijas laikā tiek pielietoti dažādi medikamenti, kas veicina hormonu sekrēciju, radot hiperestrogenēmiju, kas savukārt izraisa komplikācijas grūtniecēm, kas varētu ietekmēt mātes un jaundzimušā veselības stāvokli (Szymanska M et al., 2011). Literatūrā tiek aprakstītas vairākas komplikācijas, kas ar lielāku varbūtību biežāk attīstās sievietēm, kurām ir iestājusies grūtniecība mākslīgā ceļā. Tai skaitā ir preeklampsijas un eklampsija, gestācijas diabēta, placenta praevia, priekšlaicīgu dzemdību paaugstināts risks, kā arī jaundzimušie biežāk piedzimst ar samazinātu dzimšanas masu, kas ir <2 500 g. (Bryant-Greenwood GD et al., 2005, Mansour et al., 2005).

**Darba mērķis:** izpētīt grūtniecības un perinatālo komplikāciju iestāšanās biežumu, superovulācijas ietekmi uz grūtniecības iznākumu, kā arī salīdzināt jaundzimušā parametrus mākslīgās apaugļošanas un spontānas grūtniecības grupās.

### **Darba uzdevumi:**

1. Izpētīt literatūru par mākslīgās apaugļošanas vēsturi, veidiem, indikācijām, un to ietekmi uz grūtniecības un perinatālām komplikācijām, to iestāšanās biežumu un cēloņiem.
2. Izstrādāt pētījuma protokolu, lai ievāktu datus no pacientu medicīniskajām vēsturēm.
3. Saņemt Latvijas Universitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta izpētes Ētikas komisijas atļauju pētījuma veikšanai.
4. Apkopot datus par pacientu vecumu, smēķēšanas statusu, ķermeņa masas indeksu, grūtniecību skaitu, veiktām ginekoloģiskām manipulācijām, grūtniecības norisi, dzemdes kakla mērījumi II trimestrī, dzemdību norisi un datus par jaundzimušo (svars, garums, Apgara balles) neauglības klīnikā "IVF Rīga".
5. Veikt statistisko datu apstrādi "R" programmā un izdarīt secinājumus.
6. Sagatavot pētījuma prezentāciju.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1 ART vēsturiskais aspekts

Sabiedrības interese par asistētām reproduktīvām tehnoloģijām bija sasniegusi savu pīķi pēc pirmā bērna piedzimšanas, pielietojot medicīnisko ārpusdzemdes apaugļošanas metodi. 1978.gadā Apvienotajā Karalistē 25.jūlijā pulksten 11:47 *Lesley* un *John Brown* piedzima vesela meitene *Louise*. Meitenes māte nevarēja palikt stāvoklī 8 gadus sakarā ar olvadu necauraidību, tāpēc 1976. gadā pāris griezās pie ginekologa *Patrick Christopher Steptoe*, kas bija piedāvājis pielietot jaunu eksperimentālo tehniku. *Lesley* tika veikta laparoskopija, kuras laikā tika iegūts oocīts, pirms tam neveicot olnīcu stimulāciju. Vēlāk britu fiziologs *Roberts Geoffrey Edwards* izmantoja sievietes vīra spermā, lai apaugļotu iegūto oocītu. Pēc pāris dienām, 8-šūnu stadijā, embrijs tika ievietots *Lesley* dzemdes dobumā. Sieviete piedzemdēja *Louise* ar ķeizargrieziena palīdzību 38 gestācijas nedēļās un 5 dienās, jo attīstījās grūtniecības sarežģījums – preeklampsija. (Cohen J et al.,2005) Meitene piedzima vesela un svēra 2700 gramus. Par šo atklājumu *Edwards* dabūja Nobela prēmiju 2010.gadā.

Jau 1981.gadā piedzima pirmais amerikāņu bērns ar *in vitro* palīdzību. Šajā reizē tika pielietota olnīcu stimulācija ar hMG. Gadu vēlāk Austrālijā piedzima pirmais bērns pēc IUI. (Cohen J et al.,2005) 1984.gadā tika ziņots par veiksmīgu *in vitro* grūtniecību sievietei ar priekšlaicīgu olnīcu izsīkumu, kura izmantoja donora oocītu. (Lutjen P et al.,1984) 1990.gadā *Yael Gonen* un viņas darba biedri piedāvāja izmantot GnRH agonistus. (Gonen Y et al.,1990) 1991.gadā GnRH antagonists tika prezentēts kā medikaments, lai novērstu priekšlaicīgu LH pīķi. (Cohen J et al.,2005) 1992.gadā tika paziņots par veiksmīgu grūtniecību pēc ISCI, kas tika darīts Briselē. (Palermo G et al.,1992)

## 1.2. ART veidi

Pie asistētām reproduktīvām tehnoloģijām pieder visas tehnoloģijas, kuru laikā ar dzimumšūnām tiek veiktas manipulācijas ārpus ķermeņa. (Begum M, 2008) Medicīniska apaugļošana ir vīrieša un sievietes gametu asistēta sapludināšana ar mērķi veidot bērnu. (Lēvkovs Ļ. et al., 2001)

Pie ART pieder sekojošas metodes :

- IVF un embrija pārvietošana;
- Intracitoplazmatiska viena spermatozoīda injekcija (ICSI);
- Intrauterīna inseminācija (IUI);
- Zigotu pārvietošana olvadā (ZIFT);
- Gametu pārvietošana olvadā (GIFT) (Begum M, 2008);

Asistētas reproduktīvas tehnoloģijas sevī iekļauj arī oocītu donēšanu un spermas donēšanu. (Levkovs L. et al., 2001)

Visbiežāk pielietotās mākslīgās apaugļošanas metodes neauglības ārstēšanā ir *in vitro* apaugļošana un intracitoplazmatiska viena spermatozoīda injekcija. (Palermo G et al., 1992)

### 1.2.1. *In vitro* apaugļošana

Termins “*in vitro*” burtiski tulkojas no latīņu valodas kā “*taisīts mēģenē*”. Tas nozīmē, ka embrijs ir kultivēts mākslīgā vidē, savienojoties oocītiem ar spermatozoīdiem īpašā laboratorijas traukā. (Begum M, 2008)

Izšķir vairākas indikācijas, kuros gadījumos rekomendē veikt IVF, piemēram:

- olvadu trūkums vai olvadu necaurlaidība;
- endometrioze, kas nereaģē uz medikamentozo vai ķirurģisko ārstēšanu;
- neskaidras ģenēzes neauglība, kura neatbild uz ārstēšanu. (Kamel R et al., 2010, RCOG Press, 2004, Levkovs L. et al., 2001)

### 1.2.2. Intracitoplazmatiska viena spermatozoīda injekcija

Intracitoplazmatiska viena spermatozoīda injekcija ir procedūra, kuras laikā viens nobriedis imobilizēts spermatozoīds tiek ievadīts oocīta citoplazmā, kas atrodas metafāzē II. Pirmo reizi ICSI tika pielietota pāriem, kuriem vīrieša kustīgie spermatozoīdi nespēja apaugļot sievietes oocītu. Vēlāk tika pierādīts, ka šo metodi var arī pielietot pāriem kā papildus metodi *in vitro* apaugļošanai, kuriem nav daudz kustīgu spermatozoīdu. Zinātnieki apgalvo, ka šī metode varētu būt jauns risinājums neauglīgiem vīriešiem ar obstruktīvu vai neobstruktīvu azoospermiju. (Begum M, 2008)

Intrauterīnas inseminācijas indikācijas kā IVF palīgmetode:

- Smaga oligospermija (spermatozoīdu mazāk par 5 miljoniem/ml);
- Teratospermija, kur >70% no visiem spermatozoīdiem ir morfoloģiski izmainīti;
  - Obstruktīva azospermija iedzimta *vas deferens* trūkuma, vazektomijas vai postinfekciozās *vas deferens* obstrukcijas dēļ. Spermatozoīdi var tikt iegūti ar 3 metodēm: epididimiāla spermas aspirācija (PESA), testikulāra spermas aspirācija (TESA) vai testikulāra spermas ekstrakcija (TESE);
  - Neobstruktīva azospermija. Spermatozoīdus iegūst ar TESA, TESE vai sēklinieka biopsijas palīdzību;
  - Ejakulācijas disfunkcija – piem., retrogrāda ejakulācija;
  - Imunoloģiskais faktors – antivielas pret spermatozoīdiem, kas atrodamas gan sievietes, gan vīriešu organismā;
  - Iepriekš veikta IVF procedūra bez laba apaugļošanas rezultāta vai zema fertilizācija (<20%);
  - Kad ir iegūts mazs oocītu skaits; (RCOG Press, 2004, Ļevkovs Ļ. et al, 2001)

### 1.2.3. Intrauterīna inseminācija

IUI klīniska lietošana balstās uz hipotēzi, ka liels spermatozoīdu daudzums, kas ir ievadīts sievietes dzemdes dobumā, spēj palielināt apaugļošanas iespēju. Minimālās prasības ir ovulācija IUI laikā, vismaz 1 olvada esamība, inseminācija ar adekvātu kustīgu spermatozoīdu daudzumu un nedrīkst, lai sievietei ir pierādīta vai ir aizdomas par cervikālu, intrauterīnu vai iegurņa infekciju.

Indikācijas šai metodei ir seksuāla disfunkcija (smags vaginisms, ejakulatora disfunkcija) vai vienam no partneriem ir seksuāli transmisīva slimība, piemēram, HIV vai hepatīts. (Morshedi M et al., 2003)

### 1.2.4. Oocītu un spermas donēšana

Katra pilnīgi vesela sieviete un katrs pilnīgi vesels vīrietis var nodot savu ģenētisko materiālu speciāli aprīkotā bankā, kur tie tiks sasaldēti un uzglabāti. Parasti tie ir gadījumi, kad cilvēki neplāno kļūt par vecākiem, tomēr grib saglabāt fertilitāti līdz laikam, kad

grūtniecība būs vēlama. Taču indikācijas nodot ģenētisko materiālu var būt arī pavisam citi, piemēram, primārs olnīcu izsīkums vai ģenētiska saslimšana, kas rezultējas nenotikušā (*missed*) abortā vai anomālā dzimšanā, vai arī, lai sasaldētu embriju pirms jāveic staru vai ķīmijterapija. (Kamel R et al., 2010, Ļevkovs Ļ., 2001).

### 1.3. ART izpilde

#### 1.3.1. I solis – olnīcu darbības supresija, receptoru desensitizācija

Uzsākot procedūru tiek nozīmēti medikamenti, lai uz laiku “izslēgtu” signālus, kas nāk no smadzenēm uz olnīcām, “dodot” komandu producēt oocītu katru mēnesi. Gonadotropīna atbrīvotājhormona agonistus lieto, lai mākslīgi radītu atgriezenisko hipofīzektomijas stāvokli, nomācot FSH un LH sekrēciju. Receptoru desensitizācijas laikā notiek receptoru skaita samazināšanās. Šūna it kā neļauj sevi “bombardēt” ar agonistu lielo molekulu daudzumu. Šis process notiek 2-3 nedēļu laikā, kuru apstiprina LH un estradiola (E2) mērīšana asinīs, to pazemināts līmenis un, izmeklējot endometrija samazinātu biezumu, kā arī olnīcu aktivitātes samazināšanos ar USG palīdzību.

Galvenais GnRH agonista mērķis ir nepieļaut LH paaugstināšanos, lai neizraisītu priekšlaicīgu ovulāciju. Folikuloģenēzi ir stingri jākontrolē un jāregulē ar eksogēnām vielām, nepieļaujot endogēno vielu iejaukšanos.

Eksistē 3 GnRH protokoli, kas taisa receptoru desensitizāciju: garais, īsais un ultra-īsais protokols. Medikamenti abos protokolos ir vienādi, tomēr to devas un nozīmēšanas periods atšķiras.

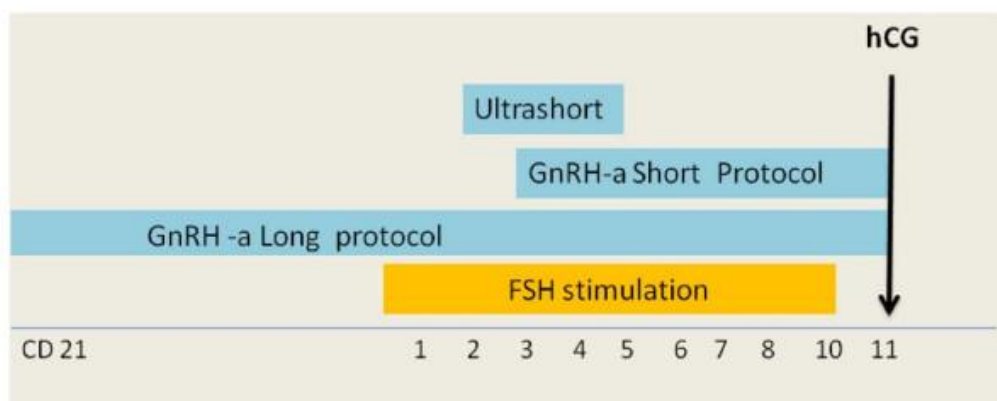
Garajā protokolā galvenais princips ir pabeigt folikuloģenēzes periodu ar zemu LH. GnRH agonists tiek dots 21. menstruāla cikla dienā. Pēc 2-3 nedēļām, sievietei sāk dod gonadotropīnu, lai stimulētu folikulu augšanu un nobriešanu, šajā laikā GnRH nedrīkst atcelt, jo tas bloķē agrīnu LH pacelšanos.

Īsā protokola gadījumā GnRH agonists tiek nozīmēts 1. vai 2. menstruācijas cikla dienā vienlaikus ar gonadotropīniem. Īso protokolu parasti pielieto sievietēm, kurām ir bijusi slikta olnīcu atbilde vai sievietēm, kuras ir vecākas par vidējo vecuma grupu.

Ultra-īsā protokola gadījumā GnRH agonisti tiek lietoti tikai pirmajās 3 olnīcu stimulācijas dienās. (20)

Kopumā garais protokols ilgst aptuveni 6 nedēļas, īsais – 4 nedēļas. (Gardner D. et al., 2018)

Eksistē vēl antagonistu protokols, kur GnRH agonistu vietā ir jālieto GnRH antagonisti. Tomēr šo medikamentu var lietot tikai noteiktu laika posmu un kombinēt ar palielināto gonadotropīna devu, lai tās sāktu darboties, proti, medikamentu ievade notiek LH pīķa paredzamajā laikā. Parasti medikaments tiek dots 3-6 dienas preovulatorajā periodā jeb folikulāras fāzes beigās līdz pat hCH ievadei. Antagonisti konkurē ar endogēno GnRH par piestiprināšanos pie receptoriem hipofīzē, lai nodrošinātu ātru GnRH aktivitātes nomākšanu. (Gardner D. et al., 2018, Hall JE et al., 1991, Dubourdieu, 1994)



1.1..att. Trīs GnRH protokoli

### 1.3.2. II solis – Olnīcu superstimulācija

Gonodotropīns (HMG vai rFSH) tiek ievadīts sievietei katru dienu olnīcu superstimulācijai, lai producētu vairākus oocītus. Parasti pacientei nozīmē šos medikamentus 10-12 dienas, lai oocīti nobriestu. Folikulu nobriedums skaitās, kad 3 folikuli sasniedz 18 mm diametrā. Tajā brīdī, GnRH agonistus un gonadotropīnus pārtrauc lietot. Pēc tam seko 36 stundu hCG injekcijas, kam piemīt LH aktivitāte, lai uzsāktu ovulāciju.

Olnīcu atbildes monitorēšana notiek, kontrolējot 3 parametrus: 1) vismaz 3 folikulu stabila, sinhronizēta augšana diametrā ne mazāk par 2 mm katru dienu; 2) stabils seruma estradiola līmeņa pieaugums asinīs; 3) endometrija biezums vismaz 8 mm vai vairāk.

hCG ievades pārtraukšanai ir konkrētas indikācijas, tādas kā olnīcu hiperstimulācija (vairāk par 25 folikuliem un/vai estradiola līmenis vairāk par 4000pg/ml). (Gardner D. et al., 2018)

### 1.3.3 III solis – Olnīcu punkcija

36 stundu laikā pēc hCG injekcijas, iegūst oocītus, uztaisot punkciju olnīcā. Parasti to dara sievietei atrodoties dziļā sedācijā vai vispārējā anestēzijā. Šī manipulācija aizņem 10-30 minūtes, bet laiks var atšķirties atkarībā no folikulu skaita. Punkcija tiek veikta transvagināli US kontrolē. Ar speciālu punkcijas adatu iekļūst katrā folikulā un to atsūc laboratorijas trauciņā. Pēc pāris stundām sieviete var doties mājās. (Gardner D. et al., 2018)

### 1.3.4 IV solis - Inseminācija/ICSI un fertilizācija

Pirms olnīcu punkcijas, sievietes partneris nodod spermu, kura tiek nomazgāta un speciāli sagatavota apaugļošanas procedūrai. Katrs oocīts tiek inseminēts ar 50 000 – 100 000 kustīgiem spermatozoīdiem.

ICSI gadījumā sperma var būt savākta ar 2 metodēm: pirmā ir ejakulācija vīriešiem ar normospermiju, un otrā – ar PESA/TESA/TESE palīdzību azospermiskiem vīriešiem. Nav starpības, kā sperma tiek savākta. Katrs spermas paraugs tiek sagatavots ar *swim up* vai *percol gradient* metodi, kuras laikā tiek izvēlēti kustīgi, aktīvi spermatozoīdi. Sagatavots viens spermatozoīds tiek injicēts oocītā, kurš atrodas metafāzē II.

Apaugļošana notiek speciālajā traukā, kurš ir pildīts ar speciālu šķidrumu, lai nodrošinātu visas nepieciešamās barības vielas fertilizācijai. Tam seko oocītu un spermatozoīdu ielikšana CO2 inkubatorā uz visu nakti.

Nākamajā dienā mikroskopā pēc ICSI tiek izvērtēta oocīta apaugļošanās (fertilizācija). Pēc 40 h pēc ICSI tiek izvērtēta embriju agrīnā dalīšanās. (Gardner D. et al., 2018)

### 1.3.5. Piektais solis – Embriotransfērs

Svaigs embrijs tiek ievadīts sievietes dzemdes dobumā caur dzemdes kaklu sākot no 2. līdz 5.dienai pēc fertilizācijas, proti 2.-3.dienā agrīnā dalīšanās stadijā vai 5.-6.dienā blastocistu stadijā. Tiek atlasīti augstākas kvalitātes embriji pēc morfoloģiskiem kritērijiem, kuri tiek ielikti speciālajā katetrā, un ievadīti 1-2 cm attālumā no dzemdes *fundus*. Šī manipulācija tiek veikta abdominālās USG kontrolē. Rekomendē veikt 1 embrija ievadīšanu visām sievietēm ar labu prognozi, proti, pacientēm līdz 35 gadu vecumam, kurām tiek veikta pirmā vai otrā IVF programma un ir vismaz 2 labas kvalitātes embriji; kā arī laba prognoze ir

sievietēm no 36 līdz 37 gadu vecumam ar vismaz 1 labas kvalitātes embriju. (Cheung AP et al., 2010)

<1% gadījumos tiek ievadītas zigotas olvadā parasti 1.dienā pēc inseminācijas. Šajā gadījumā jātaisa laparoskopiska operācija. Šo metodi sauc par zigotu intrafallopiānu transfēru (ZIFT).

Literatūrā tiek aprakstīts vēl viens transfēra veids – gametu intrafallopiāns transfērs. Šajā gadījumā nobrieduši oocīti tiek novietoti kopā ar 500 000 spermatozoīdiem olvada ampulārajā daļā, veicot laparoskopiju. Tomēr tās divas metodes GIFT un ZIFT nav bieži lietojamas, jo mūsdienās neauglīgi pāri izvēlās mazāk invazīvas metodes, lai tiktu pie bērna. (Wheeler CA et al., 1998)

### **1.3.6. VI solis – Luteīnās fāzes atbalsts**

Luteīnās fāzes atbalsts ir nepieciešams, tāpēc ka lielākā daļa granulozo šūnu tiek iznīcinātas punkcijas laikā un paliek tikai vājš dzeltenais ķermenis. Šajā laika periodā sievietei tiek dots progesterons 50 mg/dienā i/m vai 300-400 mg-dienā vaginālu pesāriju veidā. Ja ir paredzams olnīcu hiperstimulācijas sindroms, tad labāk sievietei progesteronu nenozīmēt. (Begum M, 2004)

### **1.4. Sasaldēts embrijs**

Olnīcu punkcijas rezultātā iegūst vairākas olšūnas, kuras apaugļo, veidojot labas kvalitātes embrijus, kas ir vairāk nekā nepieciešams vienam embriju transfēram konkrētajā ciklā vai arī embriotransfērs šajā ciklā nav iespējams citu iemeslu dēļ. Šādos gadījumos pacientiem ir iespēja veikt kriokonservāciju – zemā temperatūrā sasaldēt atlikušos embrijus un izmantot tos vēlamajā laikā. Visbiežāk pielieto vitrifikāciju – ātras sasaldēšanas metodi. Kad paciente būs gatava, tad embriji tiek atsaldēti un ar šķidrumu ievadīti dzemdes dobumā. Atsaldētos embrijus var ievadīt sievietes dabīga cikla laikā, vai arī ciklā, kad pirms embriotransfēra mākslīgi tiek sagatavots pacientes endometrijs implantācijai.

Pirmajā gadījumā endometrija sagatavošanas process notiek ar pašas sievietes endogēno hormonu palīdzību un embriotransfēra laiks tiek piemeklēts, analizējot LH hormonu līmeni. Ja LH līmenis nesasniedz savu pīķi spontānā ceļā vai arī, lai izvairītos no LH monitorēšanas grūtībām, nozīmē eksogēno hCG, lai notiktu luteinizācija. Šo metodi sauc par modificēto naturālo ciklu. (Groenewoud ER et al., 2012). Visu šo periodu jānodod asins analīzes un urīna analīzes, lai noteiktu hormonu līmeni, kā arī jātaisa ultrasonogrāfija, lai kontrolētu dominantā folikula attīstību (tam jābūt 17-18 mm diametrā), lai konstatētu piemēroto laiku hCG

ievadīšanai. (Sathanandan M. et al., 1991). Ovulācija notiek pēc 36 – 30 h pēc hCG ievadīšanas. (Andersen AG et al., 1995)

Otrajā gadījumā endometrijs tiek mākslīgi sagatavots, nozīmējot pacientei eksogēnus hormonus medikamentu veidā - estrogēnu un progesteronu. Estrogēnu medikamenti tiek nozīmēti mākslīgā cikla 1.dienā, izraisot endometrija attīstību un supresējot dominantā folikula attīstību. Parasti paciente lieto ekskluzīvi estrogēna preparātus līdz brīdim, kad endometrija dziļums sasniedz 8 mm, tad tiek pievienots progesterons, lai uzsāktu mākslīgā menstruāla cikla sekrēcijas fāzi. Tomēr eksogēno hormonu nozīmēšana nepasargā no pilnīgas hipofīzes supresijas, citiem vārdiem sākot, var attīstīties dominantais folikuls un notikt spontāna ovulācija, kas rada problēmas izvēlēties pareizu embriotransfēra dienu. Šajā gadījumā var būt nozīmēti GnRH agonisti, lai supresētu hipofīzi, kuras hormoni izraisa folikula attīstību. (Dal Prato L. et al., 2002).

*1.1. tabula Mākslīga endometrija sagatavošanas shēma atsaldēta embriotransfēra gadījumā*

		Deva/Cikla dienas					
<b>Estrogēns</b>	Orāli (katru dienu)	1 mg (1-5)	2 mg (6-9)	6 mg (10-13)	2 mg (14-17)	4 mg (18-26)	1 mg (27-28)
	Transdermāli (ik pēc 3 dienām)	50 µg (1-6)	100 µg (7-9)	200 µg (10- 11)	400 µg (12- 14)	100 µg (15- 17)	200 µg (18- 28)
<b>Progesterons</b>	Intravagināli (katru dienu)	-		100 vai 200 mg (14)	300 vai 600 mg (15-26)		
	Intramuskulāri (katru dienu)	-		50 mg (14)	100 mg (15-26)		
	Orāli	Neefektīvs					

## 1.5. ART komplikācijas

1.2. tabula Paredzamās komplikācijas asistēto reprodūktīvo tehnoloģiju gadījumā atkarība no ART fāzes un laika

Laiks				
ART fāze	Uzreiz	Agrīna	Novēlotas	Vēlīnas
Kontrolēta olnīcu hiperstimulācija	Zāļu blakusparādības	Olnīcu hiperstimulācijas sindroms, olnīcu torsija, olnīcu cista, cistas ruptūra	Daudzaugļu grūtniecība, trombembolisks notikums	Olnīcu onkoloģiska saslimšana
Oocītu iegūšana	Asiņošana no maksts punkcijas vietas, intraperitoneāla asiņošana	Asiņošana no maksts punkcijas vietas, intraperitoneāla asiņošana, olnīcu torsija, infekcija	Zarnu endometriozē	
Embriotransfērs	Dzemdē kontrakcijas, kas draud ar embrija izstumšanu no dzemdes dobuma	Infekcija, olnīcu hiperstimulācijas sindroms	Daudzaugļu grūtniecība	
Grūtniecība	Asiņošana	Olnīcu hiperstimulācijas sindroms, spontāns aborts, trombemboliskā saslimšana	Daudzaugļu grūtniecība, preeklampsija vai eklampsija, tromboemboliskā saslimšana	Daudzaugļu grūtniecība, preeklampsija vai eklampsija, tromboemboliskā saslimšana
Dzemdības	Priekšlaicīgas dzemdības, DVOPS, preeklampsija vai eklampsija, palielināts ķeizargriezīnu skaits, zems dzimšanas svars	Trombemboliskās komplikācijas, asiņošana saistībā ar vaginālām dzemdībām, preeklampsija, eklampsija		

### **1.5.1. Olnīcu torsija**

Hiperstimulācijas laikā olnīcām ir tendence griezties, jo tās palielinās izmēros. Novēro smagas unilaterālas sāpes vēdera lejasdaļā, kas var būt nepastāvīgas. Pastāvīgas sāpes liecina par to, ka torsija ir ilgstoša un notiek olnīcas išēmija. Neatliekamā kārtā ir jāveic Doplera ultrasonogrāfija olnīcas asinsvadiem un jāveic diferenciāldignostika. Tiek indicēta ķirurģiska iejaukšanās, lai novērstu tālāku išēmiju. (Vloeberghs V et al., 2003)

### **1.5.2. Trombembolisks notikums**

Sievietēm, kurām ir veikta mākslīga apaugļošana ir predispozīcija uz trombemboliju, jo ir palielināts hormonu līmenis asinīs. Dažos gadījumos var attīstīties plaušu artērijas trombembolija, kā arī nereti novēro dziļo vēnu trombozi. (Vloeberghs V et al., 2003)

### **1.5.3. Mehāniska trauma**

Oocītu aspirācija var radīt vaskulāru bojājumu ar asiņošanu no maksts punkcijas vietas, hemoperitoniju, olnīcu cistu ruptūras, zarnu perforāciju, infekciju un mazā iegurņa orgānu traumu. (Vloeberghs V et al., 2003)

### **1.5.4. Ektopiskā un heterotopiskā grūtniecība**

Neskatoties uz pareizu embriju ievadīšanu dzemdes dobumā, aptuveni 4% in vitro grūtniecības ir ektopiskas. Periodiski notiek retrogrāda embrija migrācija.

Heterotopiskās grūtniecības sastopamas reti – 1 gadījums no 30 000, kad viena grūtniecība attīstās intrauterīni, otrā – ektopiski. Bet šie notikumi gadās arvien retāk un retāk, jo uzlabojoties tehnoloģijām, šobrīd ievada 1 embriju sievietes dzemdes dobumā, kam veikta preimplantācijas ģenētiskā testēšana. (Vloeberghs V et al., 2003)

### 1.5.5. Daudzaugļu grūtniecība

Daudzaugļu grūtniecībām ir augsts risks priekšlaicīgām dzemdībām, priekšlaicīgu placentas atslāņošanas, *placenta previa*, pēcdzemdību hemorāģijām, gestācijas diabēta attīstībai. Līdz ar to var attīstīties augļa komplikācijas – priekšlaicīgi dzimuši, ar zemu dzimšanas svaru, intrauterīnu retardāciju, iedzimtām anomālijām. Mūsdienas arvien retāk un retāk attīstās šīs komplikācijas, jo uzlabojusies ART tehnika un jaunie protokoli paredz, ka tiek implantēti 1- 2 embriji. (Vloeberghs V et al., 2003, Writht VC et al., 2003)

### 1.5.6. Olnīcu hiperstimulācijas sindroms

Smags olnīcu hiperstimulācijas sindroms ir dzīvībai bīstama situācija. Prevalence ir 0,5% līdz 5% no visiem ART cikliem, tomēr mirstība ir tikai 1 no 400 000 – 500 000 gadījumiem. (Vloeberghs V et al., 2009)

Šis stāvoklis raksturojas ar palielinātu kapilāru caurlaidību, un rezultējas ar smagu intravaskulāru hipovolēmiju, tūskām, ascītu, izsvīdumu pleiras un perikarda telpās. Var attīstīties nieru mazspēja, elpošanas mazspēja, trombembolija, MODS. Līdz mūsdienām nav skaidrs mehānisms, bet eksogēno hCG uzskata par galveno trigeri, kas noved pie ekstremāli palielināta vaskulārā endoteliālā augšanas faktora līmeņa palielināto folikulu skaita dēļ. Tomēr olnīcu hiperstimulācijas sindroms neattīstās, kamēr nav pārsniegta hCG ovulatora deva. Riska faktori ir vecums, KMI, GnRH agonistu un hCG lietošana, paaugstināts estradiola līmenis, palielināts stimulēto folikulu skaits stimulācijas laikā. (Aboulghar MA et al., 2003)

### 1.5.7. Preeklampsija un eklampsija

Preeklampsija ir mātes un augļa morbiditātes un mortalitātes cēlonis, kas skar 2-8% no visām grūtniecībām. (Ghulmiyyah, L. et al., 2012) Tā attīstās primāri, sākot ar 20. grūtniecības nedēļu, un raksturojas ar paaugstinātu arteriālo spiedienu sievietei (>140/90) un nieru bojājumu. (Rezeberga D., 2016) Līdz šim brīdim nav zināma precīza etioloģija, tomēr uzskata, ka notiek problemātiska placentas attīstība un neadekvāta uteroplacentāra cirkulācija, iekļaujot anormālu citotrofoblasta invāziju. (Kim Y.J., 2013) Vairākos pētījumos ir aprakstīta asociācija starp asistētām reproduktīvām tehnoloģijām un palielināto preeklampsijas risku.

(Thomopoulos et al., 2013) Paredzamais iemesls preeklamsijas attīstīšanai ir suprafizioloģiskais estradiola daudzums implantācijas laikā un pirmajā trimestrī olnīcu stimulācijas dēļ. (Albrecht, E. D. et al., 2006) Šī hipotēze balstās uz *Albrecht et al.* pētījumu ar paviāniem. Tika pierādīts, ka paviāniem, kuriem estradiola līmenis bija ekstremāli palielināts agrīnajā grūtniecības laikā, citotrofoblastu invāzijas procentuālais skaits spirālajās artērijās/artēriolās bija par 75-100% zemāks nekā paviāniem ar fizioloģiski paaugstinātu estradiolu. (Albrecht, E. D. et al., 2006)

Eklampsija attīstās uz preeklampsijas fona, un raksturojas ar ģeneralizētām kloniskām krampju lēkmēm un/vai komu. Šis stāvoklis saistīts ar augstu nāves risku ne tikai mātei, bet arī bērnam. (Rezeberga D., 2016)

### 1.5.8. Gestācijas diabēts

Medicīniskā literatūrā ir aprakstīts fakts, ka sievietēm, kam veikta *in vitro* apaugļošana, biežāk attīstās gestācijas diabēts. (Grady R. et al., 2012) Nesen veiktā pētījumā tika salīdzinātas 2 sieviešu grupas ar vienaugļu grūtniecību: I – sievietes ar spontāni iestājušos grūtniecību, II – sievietes, kam tika veikta IVF procedūra. Neskatoties uz to, ka 1.grupā ĶMI bija lielāks nekā 2.grupā, gestācijas diabēta prevalence bija sievietēm, kam grūtniecība bija iestājusies mākslīgi. Uzskata, ka hormonālas izmaiņas, piem., strauja estrogēna, progesterona un insulīna augšanas faktora līmeņa palielināšanās, kas notiek olnīcu stimulācijas laikā, paaugstina gestācijas diabēta risku. (EJOG, 2014, Adler-Levy et al., 2007) Progesteronam piemīt diabetogēniskās īpašības, jo palielinās insulīna rezistence, it īpaši muskulatūrā un taukaudos, samazinātās glikozes transportiera 4 ekspresijas dēļ. (Sugaya A. et al., 2000). Ir pierādīts, ka glikozes līmenis tukšā dūšā pacientēm, kam tika veikta olnīcu stimulācija, ir salīdzinoši lielāks pirmajā trimestrī, nekā sievietēm, kam grūtniecība bija iestājusies spontāni. (Szymanska et al., 2011).

### 1.5.9. Priekšlaicīgas dzemdības

Pēc Pasaules Veselības organizācijas definīcijas priekšlaicīgas dzemdības ir dzemdības laikā līdz 36. grūtniecības nedēļai un 6 dienām. Tā ir izplatīta problēma, kas palielina bērna morbiditātes un mortalitātes risku. 30-40% gadījumos priekšlaicīgas dzemdības sākas spontāni, 30-40% gadījumos priekšlaicīga augļa ūdens noplūšana, 20-30% gadījumu medicīniska iejaukšanās mātes vai augļa veselības traucējumu dēļ (piemēram, preeklampsija,

augļa augšanas aizture). Relaksīns iespējams ir priekšlaicīgu dzemdību cēlonis sievietēm, kurām ir veikta mākslīgā apaugļošana. Relaksīns ir polipeptīdu hormons, ko producē *corpus luteum* un *decidua* grūtniecības laikā un tas spēj sašķelt kolagēnu. Pētījumos ar dzīvniekiem, tika pierādīts, ka relaksīns samazina dzemdes kakla rezistenci un gatavo to dzemdībām kolagenolīzes dēļ. Salīdzinot ar spontāni iestājušajām dzemdībām, cirkulējošā relaksīna daudzums ir lielāks sievietēm ar mākslīgo apaugļošanu, kas ir paaugstināts ne tikai I trimestrī, bet arī II un III. (Bryant-Greenwood GD et al., 2005, Weiss G et al., Schieve LA et al., 2007).

#### 1.5.10. Olnīcu onkoloģiska saslimšana

Dažos literatūras avotos apgalvo, ka ART ir riska faktors olnīcu onkoloģijas attīstībai. Divi zinātniskie pētījumi piemin, ka medikamenti, ko lieto neauglības ārstēšanā, mēdz palielināt olnīcu onkoloģijas risku.

Turpretī dzemdību skaits, orālas kontracepcijas līdzekļu lietošana, olvadu ligēšana – pietiekami efektīvi mazina olnīcu onkoloģijas saslimšanas risku.

Literatūrā nav daudz konkrētas informācijas par šo tēmu, tomēr eksistē gonadotropīna teorija, kas tika pierādīta eksperimentā ar žurkām, kuras tika stimulētas ar gonadotropīnu, kā rezultātā tām attīstījās granulozo šūnu audzējs. (Glud E et al., 1998)

#### 1.5.11. Placentas priekšguļa

Placentas priekšguļa jeb *placenta praevia* ir stāvoklis, kad placenta ir invadējusies dzemdes apakšējā segmentā un tās audi aizsedz ceļu augļa priekšgulošai daļai, kas palielina asiņošanas risku mātei (Rezeberga et al., 2016).

Literatūrā ir aprakstīts, ka sievietēm, kurām veikta mākslīgā apaugļošana ir palielināts *placenta previa* risks. Patogēnētiskais mehānisms nav precīzi skaidrs.

Olnīcu stimulācija paredz lielas gonadotropīna devas, kas inducē morfoloģiskas un strukturālas izmaiņas, un noteiktu gēnu nepareizo ekspresiju endometrijā. (Horcajadas et al., 2005).

Kā arī zināms, ka in vitro fertilizācija un embrija kultivēšana var ietekmēt embrija metaboliskās kaskādes (Leese et al., 1998). Šie efekti var ietekmēt implantāciju un agrīnu embrija attīstību, tomēr ir grūti saistīt metaboliskās izmaiņas un biežāku implantāciju dzemdes apakšējā segmentā.

Veicot embriotransfēru, embriji tiek ievietoti dzemdes dobumā caur dzemdes kaklu, izmantojot speciālu katetru. Šī procedūra var izraisīt dzemdes kontrakcijas, prostaglandīnu izdalīšanās dēļ, jo tiek mehāniski stimulēta dzemdes kakla iekšējā atvere. (Mansour, 2005) Tādēļ embrijs tiek implantēts zemāk paredzamā vietā.

## **2. MATERIĀLI UN METODEDES**

### **2.1. Darba hipotēzes**

1. Mākslīgas apaugļošanas gadījumā ir lielāks grūtniecības komplikāciju iestāšanās biežums nekā spontānas grūtniecības gadījumā;
2. Mākslīgas apaugļošanas gadījumā ir lielāks perinatālo komplikāciju iestāšanās biežums nekā spontānas grūtniecības gadījumā;
3. Mākslīgas apaugļošanas grūtniecības grupā ir lielāks priekšlaicīgo dzemdību skaits nekā spontānas grūtniecības grupā;
4. Mākslīgas apaugļošanas grupā jaundzimušie biežāk piedzimst ar mazu dzimšanas masu (<2500 g).

### **2.2. Pētījuma veids**

Retrospektīvs, salīdzinošs pētījums.

### **2.3. Pētījuma populācija**

Pētījumā iekļautas 218 patientes, kuras tika novērotas laika periodā no 2015.gada janvāra līdz 2018.gada maijam SIA "IVF RIGA". Pētījuma izlase tika sadalīta divās grupās atbilstoši grūtniecības iestāšanās veidiem, kur mākslīgas apaugļošanas grupā bija 104 gadījumi (pētāmā grupa), un spontānas grūtniecības grupā bija 114 gadījumi (kontroles grupa).

### **2.4. Pētījumā iekļaušanas kritēriji**

- jebkura vecuma patientes, kuras piedalījās klīnikas medicīniskās apaugļošanas programmā no 01.01.2015 līdz 31.05.2018;
- jebkura vecuma patientes, kuras tika novērotas ar spontāni iestājušos grūtniecību laika periodā no 01.01.2015 līdz 31.05.2018;

- pētījumā iekļautas sievietes ir pirmdzemdētājas, ar vienaugļu grūtniecību bez augļa anomālijām;
- pētījumā iekļautas sievietes ir bez blakussaslimšanām, piem., cukura diabēts, sarkanā vilkēde, antifosfolipīdu sindroms, arteriāla hipertensija, trombofīlija, policistisko olnīcu sindroms, vairogdziedzera disfunkcija, dzemdes mioma, endometrija polipi;
- pacientēm, kuras tika iekļautas pētāmajā grupā, tika veikta olnīcu stimulācija pēc garā protokola un ievadīts svaigs labas kvalitātes embrijs šī paša menstruālā cikla laikā;
- pacientes, kurām ir veikta IVF vai IVF/ICSI.

## 2.5. Izslēgšanas kritēriji

- pacientes, kurām tiek ievadīts sasaldēts embrijs (FET);
- pacientes, kurām tiek taisīta intrauterīna inseminācija.

## 2.6. Datu analīze

Visa statistiskā datu analīze tika veikta programmā "R". Datu analīze ir balstīta uz abu grupu (ART/non-ART) vidējo vērtību vai faktoru līmeņu proporciju salīdzināšanu. Kolmogorova-Smirnova tests ir izmantots nepārtraukto mainīgo normalitātes pārbaudei. Vilksona rangu tests ir pielietots atšķirību novērtēšanai starp abām grupām (neatkarīgām izlasēm), gadījumā, kad nepārtrauktais sadalījums ir abnormāls. Kategoriālo mainīgo pārbaudei ir izmantots Hī-kvadrāta neatkarības tests vai divu proporciju Z tests ar nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ . Ar loģistiskās regresijas palīdzību ir novērtēta katra prediktora ietekme uz TP izpildi, ir aprēķinātas izredžu attiecības (*odds ratio* – OR) ar 95 % nozīmības intervālu. Gadījumā, ja starp grupām atšķirība nepastāv, izredžu attiecības netika rēķinātas.

### 3. REZULTĀTI

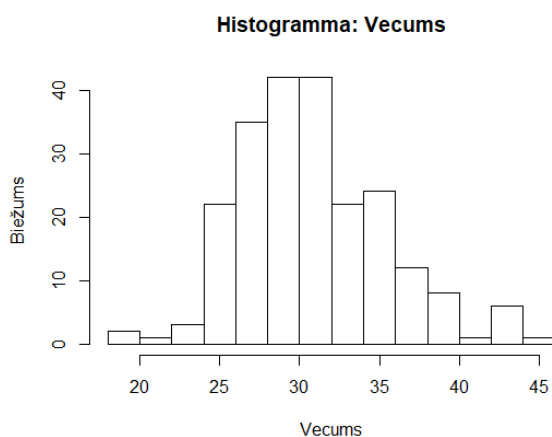
Kopumā tika analizēti 221 gadījumi, no kuriem 112 gadījumi jeb 50,7% ir no kontroles grupas (spontānas grūtniecības) un 109 gadījumi jeb 49,3% no pētāmas grupas, proti, 100 gadījumos tika veikta IVF, savukārt 9 gadījumos – IVF kombinācijā ar ICSI.

Pētījuma ietvaros tabulās norādītie nepārtrauktie mainīgie ir definēti ar to vidējām vērtībām un standartnovirzi katrā grupā, savukārt kategorīgie mainīgie ir izteikti ar novērojumu skaitu (n) un procentu (%) katrā grupā. Tabulās ir apkopotas aprēķinātās testu statistikas un testa p – vērtības. Ja testa p – vērtība ir mazākā par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , var secināt, ka atšķirība starp grupām nepastāv.

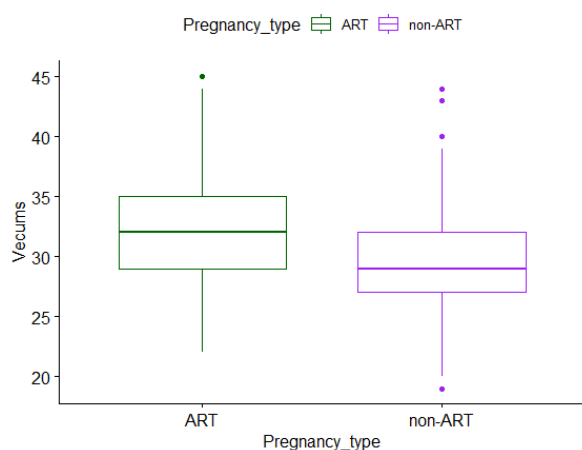
#### 3.1. Mātes vecums

3.1.tab. Pacientu vecuma raksturojums

	<b>ART (N = 109)</b>	<b>non-ART (N = 112)</b>	$\chi^2/W$	<b>P-vērtība</b>
Vecums (gadi)	32.6 ± 4.3	30.0 ± 4.6	8337	0.001



3.1. att. Pētījuma populācijas vecuma sadalījums neatkarīgi no grupas



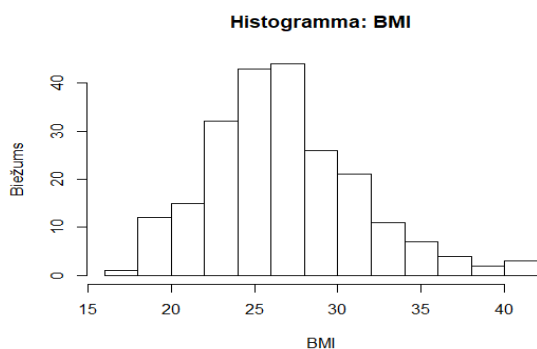
### 3.2.att. Pētījuma populācijas vecuma sadalījums atkarīgi no grupas

Salīdzinot grupas un apkopojot informāciju 3.1. tabulā, kā arī 3.1. un 3.2. attēlos, pētījumā piedalījās pacientes vecumā no 19 – 45 gadu vecumam. ART grupā vecuma vidējā vērtība ir lielāka nekā non-ART grupā ( $32.6 \pm 4.3$  pret  $30.0 \pm 4.6$ ) ar OR, kas ir vienāds ar 0.8725 (95% tic. int. (0.8166; 0.9324)  $p < 0.001$ ). Veicot neparametrisko Vilksona rangu testu var secināt, ka 1. grupas ART vidējais (mediāna) vecums statistiski nozīmīgi atšķiras no vidējā vecuma 2. grupā non-ART, jo  $p$ -vērtība ir mazāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 > 0.001$ . No iepriekš minētā var secināt, ka sievietes, kurām veikta IVF procedūra, ir vecākas par sievietēm, kurām grūtiecība iestājusies spontāni.

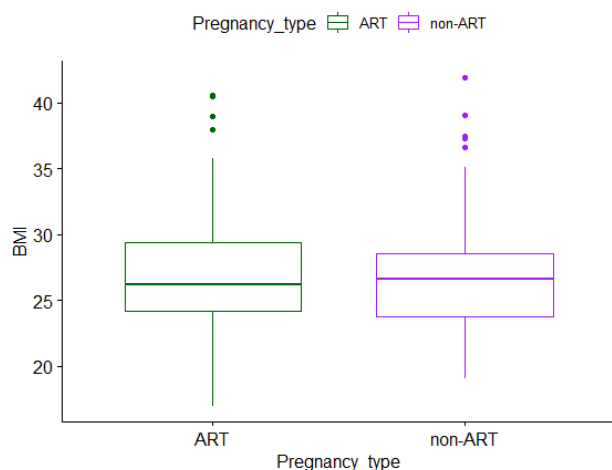
## 3.2 Ķermeņa masas indekss

3.2.tab. Pacientu ķermeņa masas indeksa raksturojums

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Ķermeņa masas indekss (kg/m <sup>2</sup> )	$27.2 \pm 4.7$	$26.7 \pm 4.4$	6393.5	0.543



### 3.3.att. Pētījuma populācijas ķermeņa masas indeksa sadalījums neatkarīgi no grupas



3.4.att. Pētījuma populācijas ķermeņa masas indeksa sadalījums atkarīgi no grupas

Salīdzinot grupas un apkopojot informāciju 3.2. tabulā, kā arī 3.3. un 3.4. attēlos, ķermeņa masas indeksa vidēja vērtība ART grupā ir nedaudz lielāka, nekā non-ART grupā ( $27.2 \pm 4.7$  pret  $26.7 \pm 4.4$ ). Veicot neparametrisko Vilksona rangu testu, nevaram noraidīt hipotēzi par mediānu vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka mediānas grupās atšķiras, jo p-vērtība ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 < 0.5431$ . Tas liecina, ka ķermeņa masas indeksi abās grupās ir statistiski līdzīgi un ķermeņa masas indekss nevarētu ietekmēt grūtniecības iznākumu.

Tā, piemēram, non-ART grupā  $\text{KMI}$  bija  $26.7 \text{ kg/m}^2$ , bet ART grupā vidējais ķermeņa masas indekss bija  $27.2 \text{ kg/m}^2$ . Tomēr statistiski ticamas atšķirības nebija konstatētas starp šīm divām grupām ( $p=0.543$ ). No tā var secināt, ka šis faktors varētu ietekmēt abu grupu grūtniecības komplikāciju attīstīšanos vienādā mērā.

### 3.3. Smēķēšana

3.3.tab. Smēķēšanas faktora sadalījums pacientēm abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Smēķēšana			0.0	0.989
Jā	1 (0.9)	0 (0.0)		
Nē	108 (99.1)	112 (100.0)		

Dati par smēķēšanu grūtniecības laikā ir apkopoti 3.3. tabulā, no kuras var secināt, ka ART grupā ir tikai viens novērojums no 109, savukārt non-ART grupā ar smēķēšanu nav neviena novērojuma no 112 pacientēm. Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.989, kas ir lielāka par

nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, un var secināt, ka smēķēšanas faktora esamības īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.4. Kopējais grūtniecību skaits

3.4.tab. Pacienšu grūtniecības skaitu salīdzinājums abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Kopējais grūtniecības skaits			4.8468	0.303
1. grūtniecība	78 (71.6)	78 (69.6)		
2. grūtniecība	22 (20.2)	17 (15.2)		
3. grūtniecība	6 (5.5)	13 (11.6)		
4. grūtniecība	2 (1.8)	4 (3.6)		
5. grūtniecība	1 (0.9)	0 (0.0)		

Salīdzinot grupas un apkopojot iegūtos datus 3.4. tabulā, var secināt, ka lielākajai daļai pacienšu tekošā grūtniecība bija pirmā, - ART grupā 78 gadījumi jeb 71.6%, non-ART grupā 78 gadījumi jeb 69.6%. Otrās grūtniecības skaita īpatsvars ART grupā arī ir lielāks nekā non-ART (20.2 % pret 15.2 %). Savukārt trešās un ceturtās grūtniecības īpatsvars ART grupā ir mazāks nekā non-ART (5.5 % pret 11.6 % un 1.8 % pret 3.6 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.3034 ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka kopējais grūtniecību skaits grupās atšķiras.

### 3.5. Iepriekšējo grūtniecību iznākumi

3.5.tab. Pacienšu grūtniecību iznākumu salīdzinājums abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Spontānais aborts			0.0	1
Jā	8 (7.3)	8 (7.1)		
Nē	101 (92.7)	104 (92.9)		
Missed aborts			3.8611	0.049
Jā	11 (10.1)	23 (20.5)		
Nē	98 (89.9)	89 (79.5)		
Legāls aborts			0.0	1
Jā	5 (4.6)	5 (4.5)		
Nē	104 (95.4)	107 (95.5)		
Ārpusdzemdes grūtniecība			0.88169	0.348
Jā	8 (7.3)	4 (3.6)		
Nē	101 (92.7)	108 (96.4)		

Analizējot un apkopojot datus 3.5. tabulā, sievietēm, kurām tekošā grūtniecība nav pirmā, dzīves laikā iepriekšējās grūtniecības beidzās ar spontāniem abortiem, *missed* abortiem, legāliem abortiem un ārpusdzemdes grūtniecību. Šie rādītāji dod priekšstatu par grūtniecības pārtraukšanas veidiem un cēloņiem, kādēļ tika veikta mākslīgā apaugļošana. Tā, piemēram, ART grupā biežāk sievietēm bija *missed* aborts anamnēzē (23 gadījumi jeb 20.5%), retāk – ārpusdzemdes grūtniecība (4 gadījumi jeb 3.6%).

Sievietēm, kurām veikta mākslīgā apaugļošana, kā arī sievietēm, kurām grūtniecība iestājusies spontāni iepriekšējo grūtniecību iznākumi statistiski ticami neatšķiras ( $p < 0.05$ ). Šo faktoru nevar uzskatīt par nozīmīgu rādītāju talakajā grūtniecības gaitā.

### 3.5.1. Spontānais aborts

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.5. tabulā, faktora ‘spontānais aborts’ īpatsvars ART grupā ir mazliet lielāks nekā non-ART (7.3 % pret 7.1 %). Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka spontānā aborta īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.5.2. Missed aborts

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.5. tabulā, “*missed* aborts” faktora esamības īpatsvars ART grupā ir mazāks nekā non-ART (10.1 % pret 20.5 %) ar OR, kas ir vienāds ar 2.3023 (95% CI (1.0621; 4.9909) ar p-vērtību = 0.0346).

Lietojot Hī-kvadrāta testu, var noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un secināt, ka *missed* aborts faktora esamības īpatsvars nozīmīgi atšķiras starp grupām, vai arī var teikt, ka *missed* aborts pazīme un ART grupa ir statistiski nozīmīgi saistīti, jo p-vērtība ir mazāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 > 0.04942$ .

### 3.5.3. Legāls aborts

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.5. tabulā, faktora ‘legāls aborts’ īpatsvars ART grupā ir mazliet lielāks nekā non-ART (4.6 % pret 4.5 %), taču būtiski neatšķiras.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1, kas ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka legālā aborta īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.5.4. Ārpusdzemdes grūtniecība

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.5. tabulā, faktora ārpusdzemdes grūtniecība īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (7.3 % pret 3.6 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.348, kas ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka ārpusdzemdes grūtniecības īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.6. Ginekoloģiskās manipulācijas

3.6.tab. Pacienšu ginekoloģisko manipulāciju salīdzinājums abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Ginekoloģiskas manipulācijas			2.9036	0.088
Jā	44 (40.4)	32 (28.6)		
Nē	65 (59.6)	80 (71.4)		
Dzemdības dabuma abrazija			0.7736	0.379
Jā	33 (30.3)	27 (24.1)		
Nē	76 (69.7)	85 (75.9)		
Miomektomija			0.2004	0.654
Jā	4 (3.7)	2 (1.8)		
Nē	105 (96.3)	110 (98.2)		
Salpingektomija			0.13513	0.713
Jā	6 (5.5)	4 (3.6)		
Nē	103 (94.5)	108 (96.4)		
Cistektomija			2.3493	0.125
Jā	9 (8.3)	3 (2.7)		
Nē	100 (91.7)	109 (97.3)		
Dzemdības kakla ķirurģija			0.0	1.000
Jā	2 (1.8)	2 (1.8)		
Nē	107 (98.2)	110 (98.2)		

Tika analizētas ginekoloģiskās manipulācijas pacienšu anamnēzēs. Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.6. tabulā, faktora ginekoloģiskās manipulācijas īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (40.4 % pret 28.6 %) ar OR, kas ir vienāds ar 0.5909 (95% tic. int. (0.3373; 1.0353)  $p = 0.066$ ).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.08838, kas ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , kas norāda, ka proporcijas nozīmīgi neatšķiras starp grupām.

### 3.6.1. Dzemes dobuma abrāzija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.6.tabulā, faktora dzemes dobuma abrāzija īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (30.3 % pret 24.1 %) Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.3791, kas ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka dzemes dobuma abrāzijas īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.6.2. Miomektomija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.6. tabulā, miomektomijas īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (3.7 % pret 1.8 %) Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.6544, kas ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka miomektomijas īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.6.3. Salpingektomija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.6. tabulā, salpingektomijas īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (5.5 % pret 3.6 %) Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.7132 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka salpingektomijas neatšķiras starp grupām.

### 3.6.4. Cistektomija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.6. tabulā, cistektomijas īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (8.3 % pret 2.7 %) ar OR, kas ir vienāds ar 0.3058 (95% tic. int. (0.0805; 1.1615)  $p = 0.082$ ). Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.1253 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka cistektomijas īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.6.5. Dzemdē kakla ķirurgija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.6. tabulā, faktora dzemdē kakla ķirurgija īpatsvars ART grupā un non-ART ir vienāds ar 1.8 %. Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.7. Grūtniecības komplikācijas

3.7.tab. Grūtnieču komplikāciju salīdzinājums abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Grūtniecības komplikācijas			5.1616	0.023
Jā	17 (15.6)	6 (5.4)		
Nē	92 (84.4)	106 (94.6)		
Gestācijas diabēts			4.5219	0.034
Jā	10 (9.2)	2 (1.8)		
Nē	99 (90.8)	110 (98.2)		
Preeklampsija			3.3868	0.066
Jā	5 (4.6)	0 (0.0)		
Nē	104 (95.4)	112 (100.0)		
Grūtnieču hipertensija			0.47763	0.489
Jā	0 (0.0)	2 (1.8)		
Nē	109 (100.0)	110 (98.2)		
Asiņošana agrīna grūtniecības periodā			0.0	1.000
Jā	2 (1.8)	2 (1.8)		
Nē	107 (98.2)	110 (98.2)		

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.7. tabulā, grūtniecības komplikāciju faktora esamības īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (15.6 % pret 5.4 %) ar OR, kas ir vienāds ar 0.3063 (95% CI (0.1159; 0.8094) ar p-vērtību = 0.017). Lietojot Hī-kvadrāta testu, var noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka grūtniecības komplikāciju faktora esamības īpatsvars nozīmīgi atšķiras starp grupām, vai arī var teikt, ka grūtniecības komplikāciju esamība ART grupā ir statistiski nozīmīgi lielāka, jo p-vērtība ir mazāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 > 0.02309$ .

### 3.7.1. Gestācijas diabēts

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.7.tabulā, gestācijas diabēta faktora esamības īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (9.2 % pret 1.8 %) ar OR, kas ir vienāds ar 0.180 (95% CI (0.0385; 0.8415) ar p-vērtību = 0.0293).

Lietojot Hī-kvadrāta testu, var noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, secinot, ka gestācijas diabēta faktora esamības īpatsvars nozīmīgi atšķiras starp grupām, vai arī var teikt, ka gestācijas diabēta pazīme un ART grupa ir statistiski nozīmīgi saistīti, jo p-vērtība ir mazāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 > 0.03346$ .

### 3.7.2. Preeklampsija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.7. tabulā, preeklampsijas faktora esamības īpatsvars ART grupā ir 4.6 %, savukārt non-ART 0.0 %. Lietojot Hī-kvadrāta testu, p-vērtība sanāk 0.06572, kas ir lielāka par nozīmības līmeni 0.05, tātad var noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, secinot, ka preeklampsijas faktora esamības īpatsvars nozīmīgi neatšķiras starp grupām, vai arī var teikt, ka preeklampsijas pazīme un ART grupa ir statistiski nozīmīgi nesaistīti.

### 3.7.3. Grūtnieču hipertensija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.7. tabulā, grūtnieču hipertensijas īpatsvars ART grupā ir 0.0 %, savukārt non-ART grupā 1.8 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.4895 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka grūtnieču hipertensijas īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.7.4. Asiņošana agrīnā grūtniecības periodā

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.7. tabulā, faktora asiņošana agrīnā grūtniecības periodā īpatsvars ART grupā un non-ART ir vienāds ar 1.8 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielākā par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora asiņošana agrīnā grūtniecības periodā īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.8. Dzemes kakla nepietiekamība

3.8.tab. Pacienšu dzemes kakla nepietiekamības salīdzinājums abās grupās

	ART ( <i>N</i> = 109)	non-ART ( <i>N</i> = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Dzemes kakla nepietiekamība			0.64765	0.421
Jā	5 (4.6)	2 (1.8)		
Nē	104 (95.4)	110 (98.2)		

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.8.tabulā, faktora dzemes kakla nepietiekamība īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (4.6 % pret 1.8 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.421 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.9. Dzemes kakla garums

3.9.tab. Pacienšu dzemes kakla garuma salīdzinājums abās grupās

	ART ( <i>N</i> = 109)	non-ART ( <i>N</i> = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Dzemes kakla garums (mm)	38.0 ± 7.2	38.3 ± 4.0	6253	0.754

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.9. tabulā, dzemes kakla garuma vidējā vērtība ART grupā ir nedaudz mazāka nekā non-ART grupā (38.0 ± 7.2 pret 38.3 ± 4.0). Veicot neparametrisko Vilkoksona rangu testu, nevaram noraidīt hipotēzi par mediānu vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka mediānas grupas atšķiras, jo p-vērtība ir lielākā par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.7539 > 0.05$ .

### 3.10. Perinatālas komplikācijas

3.10.tab. Pacienšu perinatālo komplikāciju salīdzinājums abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Perinatālas komplikācijas			0.52347	0.469
Jā	34 (31.2)	29 (25.9)		
Nē	75 (68.8)	83 (74.1)		
Placenta praevia			0.22775	0.633
Jā	1 (0.9)	3 (2.7)		
Nē	108 (99.1)	109 (97.3)		
Priekšlaicīga placentas atslāņošanās			0.0	1.000
Jā	1 (0.9)	2 (1.8)		
Nē	108 (99.1)	110 (98.2)		
DVOPS			2.4796	0.1153
Jā	29 (26.6)	19 (17.0)		
Nē	80 (73.4)	93 (83.0)		
Polihydramnions			0.0	1.000
Jā	1 (0.9)	1 (0.9)		
Nē	108 (99.1)	111 (99.1)		
Oligohydramnios			0.0	1.000
Jā	3 (2.8)	3 (2.7)		
Nē	106 (97.2)	109 (97.3)		
Horioamnionīts			0.0	1
Jā	1 (0.9)	2 (1.8)		
Nē	108 (99.1)	110 (98.2)		
Anhidramnion			0.00018514	0.989
Jā	1 (0.9)	0 (0.0)		
Nē	108 (99.1)	112 (100.0)		
Intrauterīna augļa nāve			0.53243	0.466
Jā	2 (1.8)	0 (0.0)		
Nē	107 (98.2)	112 (100.0)		
Agrīna perinatāla nāve			0.47763	0.489
Jā	0 (0.0)	2 (1.8)		
Nē	109 (100.0)	110 (98.2)		

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora perinatālas komplikācijas īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (31.2 % pret 25.9 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.4694 sanāca lielākā par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tādā veidā nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.10.1. Placenta praevia

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora placenta *praevia* īpatsvars ART grupā ir mazāks nekā non-ART (0.9 % pret 2.7 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.6332 iegūta lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, secinot, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.10.2. Priekšlaicīga placentas atslāņošanās

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora priekšlaicīga placentas atslāņošanās īpatsvars ART grupā ir mazāks nekā non-ART (0.9 % pret 1.8 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.10.3. DVOPS

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora DVOPS īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (26.6 % pret 17.0 %) ar OR, kas ir vienāds ar 0.5636 (95% CI (0.2939; 1.0808) ar p-vērtību = 0.0843).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.1153 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.10.4. Polihidramnions

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora polihidramnions īpatsvars ART grupā un non-ART ir vienāds ar 0.9 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.10.5. Oligohidramnions

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora oligohidramnions īpatsvars ART grupā ir mazliet lielāks nekā non-ART (2.8 % pret 2.7 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### **3.10.6. Anhidramnions**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora anhidramnions īpatsvars ART grupā ir 0.9 %, savukārt, grupa non-ART 0.0 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.989 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### **3.10.7. Horioamnionīts**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora horioamnionīts īpatsvars ART grupā ir mazāks nekā non-ART (0.9 % pret 1.8 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### **3.10.8. Intrauterīna augļa nāve**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora intrauterīna augļa nāve īpatsvars ART grupā ir 1.8 %, savukārt, grupa non-ART 0.0 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.4656 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### **3.10.9. Agrīna perinatāla nāve**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.10. tabulā, faktora agrīna perinatāla nāve īpatsvars ART grupā ir 0.0 %, savukārt, grupa non-ART 1.8 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.4895 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.11. Dzemdību laiks

3.11.tab. Pacienšu dzemdību laika salīdzinājums abās grupās

	ART ( <i>N</i> = 109)	non-ART ( <i>N</i> = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Dzemdību laiks	38.8 ± 2.9	39.6 ± 2.0	4996	0.019

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.11. tabulā, ART grupā dzemdību laika vidējā vērtība ir mazāka nekā non-ART grupā (38.8 ± 2.9 pret 39.6 ± 2.0) ar OR, kas ir vienāds ar 1.1663 (95% tic. int. (1.0124; 1.3436)  $p < 0.033$ ). Veicot neparametrisko Vilksona rangu testu var secināt, ka 1. grupas ART vidējais dzemdību laiks statistiski nozīmīgi atšķiras no vidējā dzemdību laika non-ART grupā.

### 3.12. Priekšlaicīgas dzemdības

3.12.tab. Pacienšu priekšlaicīgu dzemdību skaitu salīdzinājums abās grupās

	ART ( <i>N</i> = 109)	non-ART ( <i>N</i> = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Priekšlaicīgas dzemdības			7.4477	0.006
Jā	13 (11.9)	2 (1.8)		
Nē	96 (88.1)	110 (98.2)		

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.12. tabulā, priekšlaicīgas dzemdību faktora esamības īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (11.9 % pret 1.8 %) ar OR, kas ir vienāds ar 0.1343 (95% CI (0.0296; 0.6100) ar  $p$ -vērtību = 0.009).

Lietojot Hī-kvadrāta testu, var noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka priekšlaicīgas dzemdību faktora esamības īpatsvars nozīmīgi atšķiras starp grupām, vai arī var teikt, ka priekšlaicīgas dzemdību pazīme un ART grupa ir statistiski nozīmīgi saistīti, jo  $p$ -vērtība ir mazākā par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 > 0.006352$ .

### 3.13. Grūtniecības atrisināšanas veids

3.13.tab. Pacienšu grūtniecības atrisināšanas veidu salīdzinājums abās grupās

	ART ( <i>N</i> = 109)	non-ART ( <i>N</i> = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Grūtniecības atsisināšanas veids			1.6921	0.639
Spontānas dzemdības	61 (56.0)	70 (62.5)		
Vaginālas asistētas dzemdības	5 (4.6)	6 (5.4)		
Steidzams ķeizargrieziens	22 (20.2)	21 (18.8)		
Plānveida ķeizargrieziens	21 (19.3)	15 (13.4)		

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.13. tabulā, spontāno dzemdību skaita īpatsvars ART grupā ir nedaudz mazāks nekā non-ART (56.0 % pret 62.5 %). Vaginālo asistēto dzemdību skaita īpatsvars ART grupā ir mazāks nekā non-ART (4.6 % pret 5.4 %). Savukārt steidzama ķeizargrieziņa un plānveida ķeizargrieziņa īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (20.2 % pret 18.8 % un 19.3 % pret 13.4 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.6387 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka kopējais grūtniecības atrisināšanas veids grupās atšķiras.

### 3.14. Komplikācijas mātei pēc dzemdībām

3.14.tab. Pēcdzemdību mātes komplikāciju salīdzinājums abās grupās

	ART (N = 109)	non-ART (N = 112)	$\chi^2/W$	P-vērtība
Komplikācijas mātei pēc dzemdībām			0.54251	0.461
Jā	6 (5.6)	3 (2.7)		
Nē	102 (94.4)	109 (97.3)		
Agrīna pēcdzemdību asiņošana			0.28306	0.595
Jā	3 (2.8)	1 (0.9)		
Nē	106 (97.2)	111 (99.1)		
Placentas adhēzija			0.0017292	0.967
Jā	5 (4.6)	4 (3.6)		
Nē	104 (95.4)	108 (96.4)		
Septiskie procesi			0.0	1.000
Jā	1 (0.9)	1 (0.9)		
Nē	108 (99.1)	111 (99.1)		
Dzemdības atonija			0.00056053	0.981
Jā	2 (1.8)	1 (0.9)		
Nē	107 (98.2)	111 (99.1)		

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.14. tabulā, faktora komplikācijas mātei pēc dzemdībām īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (5.6 % pret 2.7 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.4614 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

#### 3.14.1 Agrīna pēcdzemdību asiņošana

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.14. tabulā, faktora agrīna pēcdzemdību asiņošana īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (2.8 % pret 0.9 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.5947 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

#### 3.14.2 Placentas adhēzija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.14. tabulā, faktora placentas adhēzija īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (4.6 % pret 3.6 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.9668 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.14.3. Septiskie procesi

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.14. tabulā, faktora septiskie procesi īpatsvars ART grupā un non-ART grupā ir vienāds ar 0.9 %.

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### 3.14.4. Dzemdē atonija

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.14. tabulā, faktora dzemdē atonija īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (1.8 % pret 0.9 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.9811 ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību un var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

## 3.15. Jaundzimušā parametri

3.15.tab. Jaundzimušā parametru salīdzinājums abās grupās

	ART ( $N = 109$ )	non-ART ( $N = 112$ )	$\chi^2/W$	P-vērtība
Jaundzimušā svars (g)	$3448.0 \pm 680.1$	$3533.9 \pm 559.5$	5854.5	0.600
Jaundzimušā garums (cm)	$52.6 \pm 4.4$	$53.3 \pm 3.3$	5571	0.259
Apgara skala 1.minūtē	$7.6 \pm 1.3$	$7.7 \pm 1.1$	5773.5	0.416
Apgara skala 5.minūtē	$8.6 \pm 1.4$	$8.7 \pm 1.1$	5746	0.336
Zema dzimšanas masa			0.88169	0.347
Jā	8 (7.3)	4 (3.6)		
Nē	101 (92.7)	108 (96.4)		
Makrosomija			0.0	1.000
Jā	20 (18.5)	20 (17.9)		
Nē	88 (81.5)	92 (82.1)		

### **3.15.1. Jaundzimušā svars**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.15. tabulā, jaundzimušā svara vidējā vērtība ART grupā ir mazāka nekā non-ART grupā ( $3448.0 \pm 680.1$  pret  $3533.9 \pm 559.5$ ). Veicot neparametrisko Vilksoksona rangu testu, nevaram noraidīt hipotēzi par mediānu vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka mediānas grupās atšķiras, jo p-vērtība ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 < 0.6003$ .

### **3.15.2. Jaundzimušā garums**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.15. tabulā, jaundzimušā garuma vidējā vērtība ART grupā ir mazāka nekā non-ART grupā ( $52.6 \pm 4.4$  pret  $53.3 \pm 3.3$ ). Veicot neparametrisko Vilksoksona rangu testu, nevaram noraidīt hipotēzi par mediānu vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka mediānas grupās atšķiras, jo p-vērtība ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 < 0.2594$ .

### **3.15.3. Apgara skala 1. Minūtē**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.15. tabulā, Apgara skolas 1. minūtē vidējā vērtība ART grupā ir mazāka nekā non-ART grupā ( $7.6 \pm 1.3$  pret  $7.7 \pm 1.1$ ). Veicot neparametrisko Vilksoksona rangu testu, nevaram noraidīt hipotēzi par mediānu vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka mediānas grupās atšķiras, jo p-vērtība ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 < 0.416$ .

### **3.15.4. Apgara skala 5. minūtē**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.15. tabulā, Apgara skolas 5. minūtē vidējā vērtība ART grupā ir mazāka nekā non-ART grupā ( $8.6 \pm 1.4$  pret  $8.7 \pm 1.1$ ). Veicot neparametrisko Vilksoksona rangu testu, nevaram noraidīt hipotēzi par mediānu vienādību, tas ir, nevaram apgalvot, ka mediānas grupās atšķiras, jo p-vērtība ir lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05 < 0.3356$ .

### **3.15.5. Zema dzimšanas masa**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.15. tabulā, faktora zema dzimšanas masa īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART ( $7.3\%$  pret  $3.6\%$ ).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 0.3477 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

### **3.15.6. Makrosomija**

Salīdzinot grupas un apkopojot datus 3.15. tabulā, faktora makrosomija īpatsvars ART grupā ir lielāks nekā non-ART (18.5 % pret 17.9 %).

Hī-kvadrāta testa p-vērtība = 1 sanāca lielāka par nozīmības līmeni  $\alpha = 0.05$ , tātad nevar noraidīt hipotēzi par proporciju vienādību, var secināt, ka faktora īpatsvars neatšķiras starp grupām.

## DISKUSIJA

Pēc pieejamiem datiem, šis ir pirmais Latvijā veiktais pētījums par mākslīgas apaugļošanas metodes ietekmi uz grūtniecības norisi, perinatālajām komplikācijām un jaundzimušā dzimšanas iznākumu. Šī pētījuma rezultāti jaunajiem ārstiem dos priekšstatu par IVF grūtniecību, olnīcu superstimulācijas ietekmi uz grūtniecību un izraisītajiem sarežģījumiem, kā arī palīdzēs izprast grūtniecības un dzemdību vadīšanas taktiku īpatnības.

Pasaulē diskutē par superovulācijas negatīvo ietekmi uz pacientes veselības stāvokli un tās izraisojošām grūtniecības komplikācijām. Ginekologi un dzemdību speciālisti, veicot ART procedūras, meklē veidus, kā uzlabot mātes grūtniecības periodu un jaundzimušā veselības stāvokli, jo galvenais mērķis šai procedūrai ir dzīvi dzimušais vesels bērns un vesela māte.

Aplūkojot pētījumus, kas tika veikti ārzemēs, vidējais vecums ART grupā arī krasi atšķiras no non-ART grupas. Tā, piemēram, ASV veiktā pētījumā, kas tika publicēts 2017.gadā, vidējais vecums ART grupā bija 35.5, kas statistiski ticami atšķiras no non-ART grupas, kurā vidējais vecums bija 27.7 gadi. (Galit Levi Dunietz et al., 2017). Iemesli minētai vecuma atšķirībai ir multifaktoriāli. Pirmkārt, sievietēm ir grūti pieņemt faktu, ka rodas problēmas ieņemt bērnu, līdz ar to pāriet laiks līdz pāris uzsāk izmeklēšanu neauglības cēloņa konstatēšanai. Kā otro faktu varētu minēt to, ka visas neauglības klīnikas mūsu valstī atrodas Rīgā, kas rada salīdzinošas grūtības pārim nokļūt uz konsultāciju pie ārsta. Treškārt, neskatoties uz valsts programmas atbalstu, ART atlikšana saistīta ar pacientu finansiāliem ieguldījumiem – veselības stāvokļa pārbaude, tā korekcija atkarībā no izmeklēšanas rezultātiem, ceļa izdevumi līdz klīnikai.

Paaugstināts sievietes vidējais vecums samazina ne tikai olnīcu rezerves, bet arī asociējas ar kardiovaskulāriem riskiem, kas varētu ietekmēt komplikāciju rašanos, piemēram, hipertensīvo stāvokļu attīstīšanos. (Chu MC et al., 2003)

Palielināts ķermeņa masas indekss ir priekšlaicīgu dzemdību riska faktors. (Rezeberga D., 2016) Pēc PVO datiem, palielināts svars skaitās no 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>, proti, pirmsaptaukošanās stāvoklis. Vairākos starptautiskos pētījumos tika pierādīts, ka palielināts svars un aptaukošanās palielina anovulācijas iespējamību, kā arī asociējas ar palielinātu spontāno abortu, gestācijas diabēta un grūtnieču hipertensijas risku. (Norman RJ et al., 2004). Veiktajā pētījumā vidējais ķermeņa masas indekss bija palielināts, proti, virs 24,9 kg/m<sup>2</sup>, tomēr statistiski ticamas atšķirības starp abām grupām nebija konstatētas.

Kopējais grūtniecību skaits ļauj mums izprast, ka sievietēm, kurām tika veikta mākslīga apaugļošana, pārsvarā ir primāra neauglība, kad grūtniecība nekad nav bijusi, un kas nebija saistīta ar ginekoloģisko manipulāciju veikšanu. Tā, piemēram, Irānā veiktajā pētījumā 21-

22% sievietēm tika konstatēta primāra neauglība. (Kazem Mohammad et al., 2009) Pāriem ar sekundāru neauglību prognozes ir labākas spontāni palikt stāvoklī nekā pāriem ar primāru neauglību. (I.Vīberga et al., 2013).

Pasaules literatūrā ir aprakstītas komplikācijas, kas ir saistītas ar IVF grūtniecību. Tā, piemēram, grūtnieču hipertensīvie stāvokļi – grūtnieču hipertensija, preeklampsija, kā arī gestācijas diabēts. Autora veiktajā pētījumā tika pierādīts, ka grūtniecības komplikāciju īpatsvars ir lielāks mākslīgas apaugļošanas gadījumā nekā grūtniecībās, kuras iestājās spontāni. Šie rādītāji saistīti ar paaugstināto hormonu līmeni pacientes asinīs IVF ārstēšanas ciklā. Autora veiktajā pētījumā sievietēm ART grupā ir palielināts gestācijas diabēta risks. To varētu izskaidrot ar hormonālām izmaiņām olnīcu stimulācijas laikā, jo palielinās estrogēnu, progesterona un insulīna augšanas faktora līmenis asinīs. Palielināts gestācijas diabēta risks varētu būt saistīts ar sievietes neauglības cēloni, piemēram, pacientēm ar policistisko olnīcu sindromu, jo viņām ir palielināta insulīna rezistence (Burghen et al., 1980; Maman et al., 1998). Tomēr balstoties uz autora veikto pētījumu, IVF procedūra *per se* palielina gestācijas diabēta risku sievietēm arī bez esošām blakus saslimšanām.

Medicīniskajā literatūrā ir aprakstīti iemesli, kādēļ IVF grūtniecības laikā palielinās komplikāciju risks. Mūsdienās norisinās diskusijas par to, kādu embriju labāk sievietei ievietot – svaigu vai atsaldētu. Svaigu embriju transportē tekošā mākslīgi veidotajā menstruālā cikla laikā, sasaldētu – pēc kāda laika, dodot sievietes organismam laiku atpūsties no veiktajām procedūrām. Balstoties uz iepriekš veiktajiem pētījumiem, FET cikliem ir dažas potenciālas priekšrocības perinatālajos iznākumos nekā, ja sievietei tiek transportēts svaigs embrijs. Svaiga embrija transfēra laikā pēc olnīcu hiperstimulācijas notiek estradiola līmeņa pacēlums, kas nav adekvāts fizioloģiskajam līmenim spontānas grūtniecības laikā. Olnīcu superstimulācija negatīvi ietekmē embrija implantāciju, jo tā pazemina endometrija receptivitāti (Haouzi D. et al., 2009), lietojot gonadotropīnu terapiju. 2006.gadā veiktajā pētījumā, tika pierādīta atšķirība starp stimulētajiem un naturālajiem cikliem subendometriālajā un endometriālajā asins plūsmā ar trīsdimensionālo Doplera ultraskaņas palīdzību. Rezultāti parādīja, ka endometriālā un subendometriālā asins plūsma bija samazināta stimulētajos ciklos vairāk nekā naturālajos ciklos. No tā var secināt, ka estrogēna līmenim serumā ir negatīvs efekts uz endometriālo asins plūsmu, kas ir asociēta ar preeklampsijas attīstības risku, kā arī ietekmē bērna mazo dzimšanas masu (Ernest Hing Yu Ng et al., 2006; Pereira N. et al., 2017). Autora veiktajā pētījumā preeklampsijas faktors statistiski ticami neatšķiras divās grupās, tomēr ART grupā preeklampsija konstatēta 5 gadījumos, non-ART - nevienā. Neskatoties uz p-vērtību, ir redzama tendence preeklampsijas attīstīšanā.

Priekšlaicīgas dzemdības ir cēlonis jaundzimušā morbiditātei un mortalitātei. Vairākos pētījumos ir aprakstīts, ka mākslīga apaugļošana palielina priekšlaicīgo dzemdību risku. Precīzs izskaidrojums vēl joprojām nav atrasts, taču pastāv dažas hipotēzes, piemēram, par paaugstināto relaksīna līmeni grūtnieces asinīs (bija aprakstīts 2.4.9. sadaļā), kā arī par iepriekš veiktām dzemdes kakla ķirurģiskām operācijām. Autora veiktajā pētījumā priekšlaicīgo dzemdību skaits ir nozīmīgi lielāks ART grupā nekā non-ART, par ko liecina p-vērtība, kas bija mazāka par 0.05. Priekšlaicīgo dzemdību risku var konstatēt, veicot transvaginālo ultrasonogrāfiju II trimestrī. Ja dzemdes kakls īsāks par 25 mm 24.grūtniecības nedēļā, pastāv priekšlaicīgu dzemdību risks. Jo garāks dzemdes kakls, jo mazāks ir šis risks. (Rezeberga et al., 2016). Autora veiktajā pētījumā nebija novērota dzemdes nepietiekamības statistiski ticama atšķirība. No 13 priekšlaicīgām dzemdībām ART grupā, tikai 5 gadījumos, veicot TVUS II trimestrī, izdevās konstatēt dzemdes kakla nepietiekamību un ievietot pesāriju.

Apskatot perinatālās komplikācijas, autora veiktajā pētījumā atšķirības nekonstatē. Pasaules literatūrā, ir aprakstīti *placenta praevia* gadījumi, kas ir asociēti ar mākslīgas apaugļošanas veikšanu. To skaidro ar to, ka embrijs tiek ievadīts caur dzemdes kaklu dzemdes dobumā, kad dzemde var sākt sarauties un embrijs var tikt piestiprināts dzemdes apakšējā segmentā, kur notiek placentas veidošanās. *Placenta praevia* ir asociēta ar palielināto ķeizargrieziena skaitu, jo placenta aizklāj dzemdes kakla iekšējo muti, un vaginālas dzemdības nav iespējamās. Norveģijā veiktajā pētījumā konstatē, ka *placenta praevia* IVF grūtniecības gadījumā novēro 6 reizes biežāk nekā sievietēm, kurām grūtniecība bija iestājusies spontāni. (Liv Bente Romundstad et al., 2006). Autora veiktajā pētījumā *placenta praevia* atšķirība ticami neatšķiras ( $p=0.633$ ), respektīvi, ART grupā tika konstatēts 1 gadījums jeb 0.9%, non-ART grupā – 3 gadījumi jeb 2.7%.

Atsevišķos pētījumos tiek aprakstīts paaugstināts placentas priekšlaicīgas atslāņošanas risks, tomēr mūsu pētījumā šie dati atšķirās – nav palielināts šo faktoru risks. (Healy DL. et al., 2010).

Grūtniecības atrisināšanas veids arī statistiski ticami neatšķiras, kas varētu būt loģisks secinājums, kas izriet no perinatālo komplikāciju neesamības abās pētījuma grupās. Gan ART, gan non-ART grupā visvairāk sievietes dzemdēja pa dabīgajiem dzemdību ceļiem. Visbiežākās steidzama ķeizargrieziena indikācijas bija priekšlaicīga placentas atdalīšanās, akūts augļa distress, dzemdes disfunkcija, bet plānveida ķeizargrieziena indikācijas – cefalopelviska disproporcija un augļa nepareiza guļa. Diemžēl ART grupā bija 2 intrauterīnas augļa nāves – pirmajā gadījumā horijamnionīta dēļ, otrajā gadījumā paciente stacionēta

dzemdību nodaļā ar anhidramnionu. Šajā gadījumā augļa nāvi varēja izraisīt nabassaites kompresija.

Atšķirības starp jaundzimušā parametriem abās grupās statistiski ticami netika konstatētas. Pasaules literatūrā un ārzemju pētījumos ir aprakstīts, ka jaundzimušajiem, kuru mātēm tika veikta IVF apaugļošana, vairumā gadījumu bērnu piedzimst ar mazu dzimšanas svaru – zem 2 500 g. Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka IVF gadījumā bērni biežāk piedzimst priekšlaicīgi, kā arī tāpēc, ka IVF grūtniecības laikā ir paaugstināts preeklampsijas attīstības risks, kuras gadījumā attīstās intrauterīna augļa augšanas aizture. Zems dzimšanas svars var provocēt bērna 2. tipa cukura diabēta, hipertensijas un kardiovaskulāro slimību attīstības risku. (Barker DJ et al., 2005; Skilton MR et al., 2011). Autora veiktajā pētījumā mazs dzimšanas svars statistiski ticami neatšķiras divās grupās, tomēr gadījumu skaits ART grupā ir augstāks nekā non-ART grupā, proti, 8 gadījumi pret 4 gadījumiem jeb 7.3 % pret 3.6 %.

Neskatoties uz to, ka autora veiktajā pētījumā ir pierādīts mātei paaugstināts gestācijas diabēta risks, makrosomijas rādītājs statistiski ticami neatšķirās abās grupās un tas varētu liecināt par to, ka jaundzimušie bija konstitucionāli lieli.

Pasaulē tika veikti šāda tipa pētījumi, izmantojot vairāku klīniku datu bāzes, kad tika analizēti tūkstoši gadījumu, kas spēja dot precīzākus rezultātus. Autors pētījumā vēlējas uzzināt, kādas ir tendences starp šīm divu tipu grūtniecēm. Šo pētījumu autors plāno turpināt, analizējot prospektīvi datus no vairākām Latvijas klīnikām un salīdzināt ET un FET ietekmi uz komplikāciju rašanos. Balstoties uz šo pētījumu un pasaules veiktajiem pētījumiem, varētu izstrādāt rekomendācijas par superovulācijas ietekmi uz grūtniecības gaitu, kā arī rekomendēt sievietēm ievadīt atsaldētu embriju dabīgi noritošajos menstruāciju ciklos.

## SECINĀJUMI

1. Mākslīgās apaugļošanas gadījumā ir lielāks grūtniecības komplikāciju rašanās biežums nekā spontānas grūtniecības gadījumā, proti, mākslīgās apaugļošanas grupā ir palielināts gestācijas diabēta risks ( $p=0.034$ ), taču citu komplikāciju statistiska atšķirība netika novērota starp abām grupām.
2. Mākslīgās apaugļošanas gadījumā ginekoloģisko manipulāciju ( $p=0.088$ ), perinatālo komplikāciju ( $p=0.469$ ), pēcdzemdību mātes komplikāciju ( $p=0.461$ ) iestāšanās biežums nav lielāks nekā spontānas grūtniecības gadījumā;
3. Mākslīgas apaugļošanas grūtniecības grupā priekšlaicīgo dzemdību skaits ir lielāks nekā spontānas grūtniecības grupā ( $p=0.006$ ), tomēr dzemdes kakla nepietiekamības risks abās grupās nav statistiski ticami atšķirīgs ( $p=0.421$ );
4. Jaundzimušo parametri ticami neatšķiras abās grupās.
5. Pētījums ir jāturpina, jo respondentu skaits abās grupās nav pietiekami liels, lai varētu izstrādāt secinājumus par mākslīgas apaugļošanas ietekmi uz grūtniecības iznākumu, tomēr jau šobrīd var konstatēt sakarības un tendences, kas ir saistītas ar mākslīgo apaugļošanu.

## PATEICĪBAS

Izsaku vislielāko pateicību diplomdarba vadītājai ginekoloģei un dzemdību speciālistei, docentei Margaritai Puķītei par nozīmīgajiem komentāriem, iedvesmošanu zinātniskā pulciņa vadīšanā un palīdzību diplomdarba rakstīšanā.

Atsevišķu pateicību izsaku saviem vecākiem Margaritai un Vladimiram Šalajeviem par morālo un finansiālo atbalstu manas izglītības iegūšanā.

Īpašu pateicību par sapratni un ticību manos spēkos vēlos izteikt savam vīram Jānim Margevičus. Tāpat arī savām māsām Marinai un Monikai, kā arī brālim Artjomam par mīlestību un palīdzību.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. Ļevkovs Ļ., Lejiņš V. Neauglības ārstēšanas iespējas. Rīga: Nordik, 2001. 95 lpp.
2. Rezeberga D u.c., Dzemdniecība, 2016. 478.lpp.
3. Vīberga I. u.c., Ginekoloģija, 2013, 191.lpp.
4. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003; 9:275.
5. Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133:173 – 178.
6. Albrecht, E. D., Bonagura, T. W., Burleigh, D. W., Enders, A. C., Aberdeen, G. W., & Pepe, G. J. (2006). Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. *Placenta*, 27(4–5), 483–490. doi:10.1016/j.placenta.2005.04.005.
7. Andersen AG, Als-Nielsen B, Hornnes PJ, Andersen LF. Time interval from human chorionic gonadotrophin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod.* 1995;10:3202–5.
8. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005; 353:1802–1809. [PubMed: 16251536]
9. Begum, M. Assisted Reproductive Technology: Techniques and Limitations. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 26(3), 135-141. <https://doi.org/10.3329/jbcps.v26i3.4197>
10. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY, Lowndes KM, Webster LE, Parg SS, Amano A, et al. Human decidual relaxin and preterm birth. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1041:338–44. [PubMed: 15956731]
11. Cheung AP, Goodrow GJ, Senikas V, Wong BC, Sierra S, Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J, Lee F, Liu K, Vause T. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 2010, N 4. p 363-77. Pieejams: <http://guideline.gov/content.aspx?id=15710&search=Fertilization+in+Vitro>.

12. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3.
13. Cohen J, Trounson A, Dawson K, Jones H, Haze- kamp J, Nygren KG, Hamberger L. The early days of IVF outside the UK. *Hum Reprod Update*. 2005; 11(5):439-59. Epub 2005 May 27.
14. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2002;77:956–60.
15. Dubourdieu S, Charbonnel B, D’Acromont MF, Carreau S, Spitz IM, Bouchard P. Effect of administration of gonadotropin releasing hormone antagonist (Nal-Glu) during the preovulatory period: the luteinizing hormone surge requires secretion of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 843.
16. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 176, May 2014, Pages 149-152; <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.009>
17. Galit Levi Dunietz<sup>1,2</sup> & Claudia Holzman<sup>1</sup> & Yujia Zhang<sup>3</sup> & Chenxi Li<sup>1</sup> & David Todem<sup>1</sup> & Sheree L. Boulet<sup>3</sup> & Patricia McKane<sup>4</sup> & Dmitry M. Kissin<sup>3</sup> & Glenn Copeland<sup>5</sup> & Dana Bernson<sup>6</sup> & Michael P. Diamond<sup>7</sup>. Assisted reproduction and risk of preterm birth in singletons by infertility diagnoses and treatment modalities: a population-based study. Received: 7 March 2017 / Accepted: 21 July 2017 / Published online: 28 July 2017
18. Gardner D. et al. *Textbook of assisted reproductive techniques*. Fifth edition. Volume 2. Informa healthcare, 2018. 534 p
19. Ghulmiyyah, L., & Sibai, B. (2012). Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 36(1), 56–59. doi:10.1053/j.semperi.2011.09.011.
20. Glud E, Kjaer SK, Troisi R, Brinton L. Fertility drugs and ovarian cancer. *Epidemiol Rev* 1998;20:237–57.
21. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):918-22.
22. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:324–31.

23. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial (ANTARCTICA trial) BMC Women's Health. 2012;12:27.
24. Hall JE, Bhatta N, Adam JM, Rivier JE, Vale WW, Crowley WFJ. Variable tolerance of the developing follicle and corpus luteum to gonadotropin-releasing hormone antagonist-induced gonadotropin withdrawal in the human. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 993.
25. Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, Tondeur S, Reme T, Hedon B, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. Hum Reprod. 2009; 24(6):1436–45.
26. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum Reprod. 2010; 25:265–274. [PubMed: 19897853]
27. Horcajadas JA, Riesewijk A, Polman J, van Os R, Pellicer A, Mosselman S, Carlos S. Effect of controlled ovarian hyperstimulation in IVF on endometrial gene expression profiles, Mol Hum Reprod , 2005, vol. 11 (pg. 195-205)
28. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Hum Reprod Update. 2004 May-Jun; 10(3):267-80.
29. Kamel R. M. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. Journal of Reproductive Biology and Endocrinology, 2010, N 8, vol. 21, p. 1-7. Pieejams: <http://www.rbej.com/content/8/1/21>.
30. Kazem Mohammad, Ph.D,\* and Ali Ardalan, M.D., Ph.D. An Overview of the Epidemiology of Primary Infertility in Iran. J Reprod Infertil. 2009 Oct-Dec; 10(3): 213–216.
31. Kim, Y. J. (2013). Pathogenesis and promising non-invasive markers for preeclampsia. Obstetrics & Gynecology Science, 56(1), 2–7. doi:10.5468/ogs.2013.56.1.2.
32. Liv Bente Romundstad, Pal R. Romundstad, Arne Sunde, Vidar von Düring, Rolv Skjaerven, Lars J. Vatten. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. Human Reproduction Vol.21, No.9 pp. 2353–2358, 2006
33. Lopata A, Johnston IW, Hoult IJ, Speirs AI. Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a pre-ovulatory egg. Fertil Steril. 1980;33(2):117-20.

34. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984;307(5947):174-5.
35. MacNamee MC. Short-term luteinizing hormone releasing hormone agonist treatment-prospective trial of novel ovarian stimulation regimen for in-vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1989; 52: 264.
36. Mansour R. Minimizing embryo expulsion after embryo transfer: a randomized controlled study, *Hum Reprod* , 2005, vol. 20 (pg. 170-174)
37. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 3:1625.
38. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical guideline. London: RCOG Press, 2004. 236 p.
39. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Factors affecting endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21(4):1062–9.
40. Palermo G, Goris H, Devroey P and Van Steirteghem A.C. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoa into an oocyte. *Lancet*. 1992; 340: 17-18.
41. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992; 340(8810):17-8.
42. Pereira N, Elias RT, Christos PJ, Petrini AC, Hancock K, Lekovich JP, et al. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Hum Reprod*. 2017; 32(7):1410–7.
43. Sathanandan M, Macnamee MC, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards RG. Replacement of frozen-thawed embryos in artificial and natural cycles: a prospective semi-randomized study. *Hum Reprod*. 1991;6:685–7.
44. Schieve LA, Cohen B, Nannini A, Ferre C, Reynolds MA, Zhang Z, et al. A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J*. 2007; 11:517–25. [PubMed: 17345154]

45. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:2975–2981. [PubMed: 21940950]
46. Sugaya A, Sugiyama T, Yanase S, Shen XX, Minoura H, Toyoda N. Expression of glucose transporter 4 mRNA in adipose tissue and skeletal muscle of ovariectomized rats treated with sex steroid hormones. *Life Sci* 2000;66: 641–8.
47. Szymanska M, Horosz E, Szymusik I, Bomba-Opon D, Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *NeuroEndocrinol Lett* 2011;32:885–888.
48. Thomopoulos, C., Tsioufis, C., Michalopoulou, H., Makris, T., Papademetriou, V., & Stefanadis, C. (2013). Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: A systematic review. *Journal of Human Hypertension*, 27(3), 148–157. doi:10.1038/jhh.2012.13.
49. Thomopoulos, C., Tsioufis, C., Michalopoulou, H., Makris, T., Papademetriou, V., & Stefanadis, C. (2013). Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: A systematic review. *Journal of Human Hypertension*, 27(3), 148–157. doi:10.1038/jhh.2012.13.
50. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexters A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:691-709.
51. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexters A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:691-709.
52. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, Von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1993; 82:821–8. [PubMed: 8414331]
53. Wheeler CA, Cole BF, Frishman GN, Seifer DB, Lovegreen SB, Hackett RJ. Predicting probabilities of pregnancy and multiple gestation from in vitro fertilization \_ a new model. *Obstet Gynecol* 1998;9:696\_700.
54. Wright VC, Chang J, Jeng G, et al. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1-22.

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „ASISTĒTAS REPRODUKTĪVAS TEHNOLOĢIJAS GRŪTNIECĪBA, TĀS IZNĀKUMS MĀTĒM UN JAUNDZIMUŠAJIEM” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Viktorija Margevičus \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Dr. paed. Margarita Puķīte \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_  
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_  
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2019., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)