



PRIEKŠLAICĪGAS DZEMDĪBAS

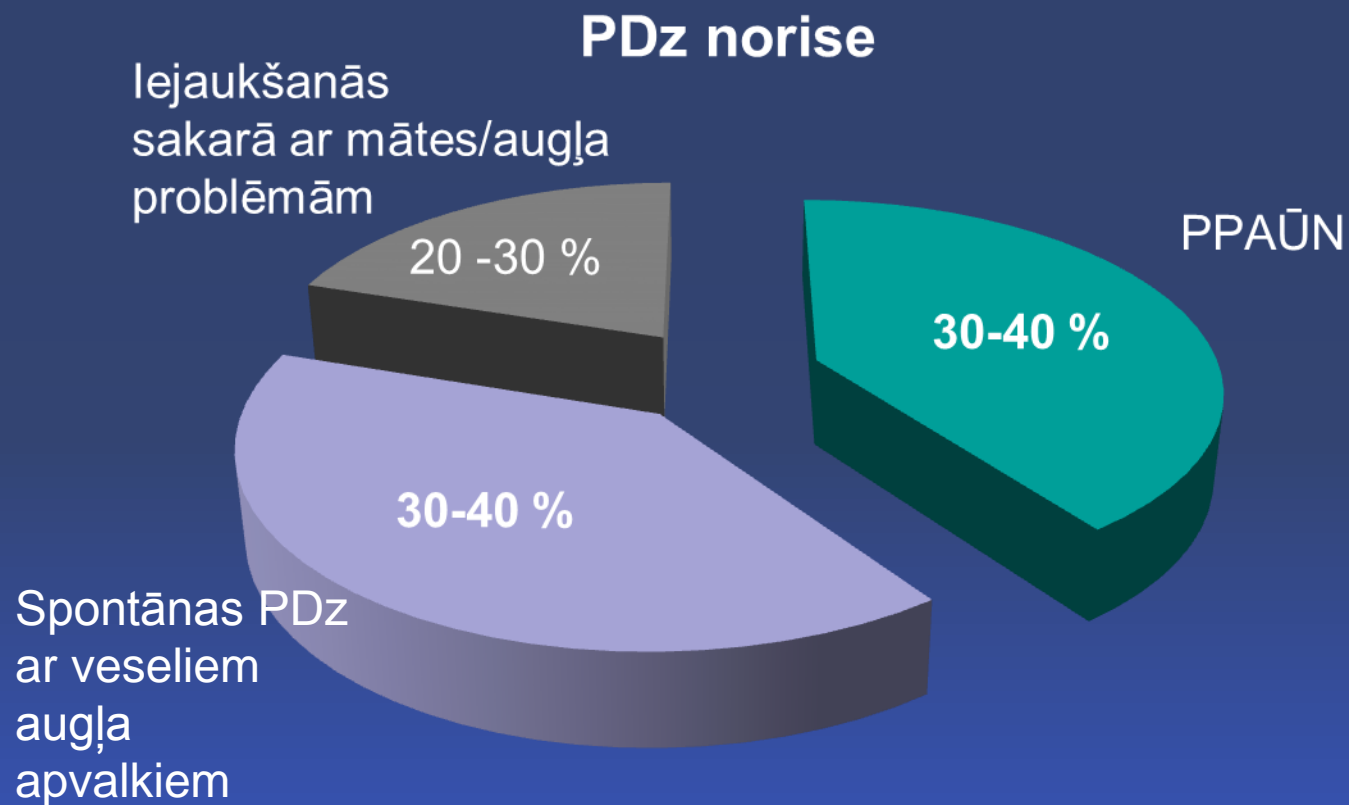
Maira Jansone
Paula Stradiņa KUS
07.02.2015.

EPIDEMIOLOĐIJA



- Priekšlaicīgas dzemdības (PDz) ir plaši izplatīta, nopietna medicīniska un sociāla problēma
- Pasaulē 5-18%
- 70% no PDz sākas spontāni
- 2.vieta bērnu mirstībā līdz 5 g.v.
- Rietumvalstīs PDz skaits pieaug, jo tas tieši saistīts ar mātes vecumu, paradumiem, aptaukošanos un daudzaugļu grūtniecībām mākslīgas apaugļošanas rezultātā
- Visaugstākais rādītājs – Āfrikā un ASV

PDz sadalījums

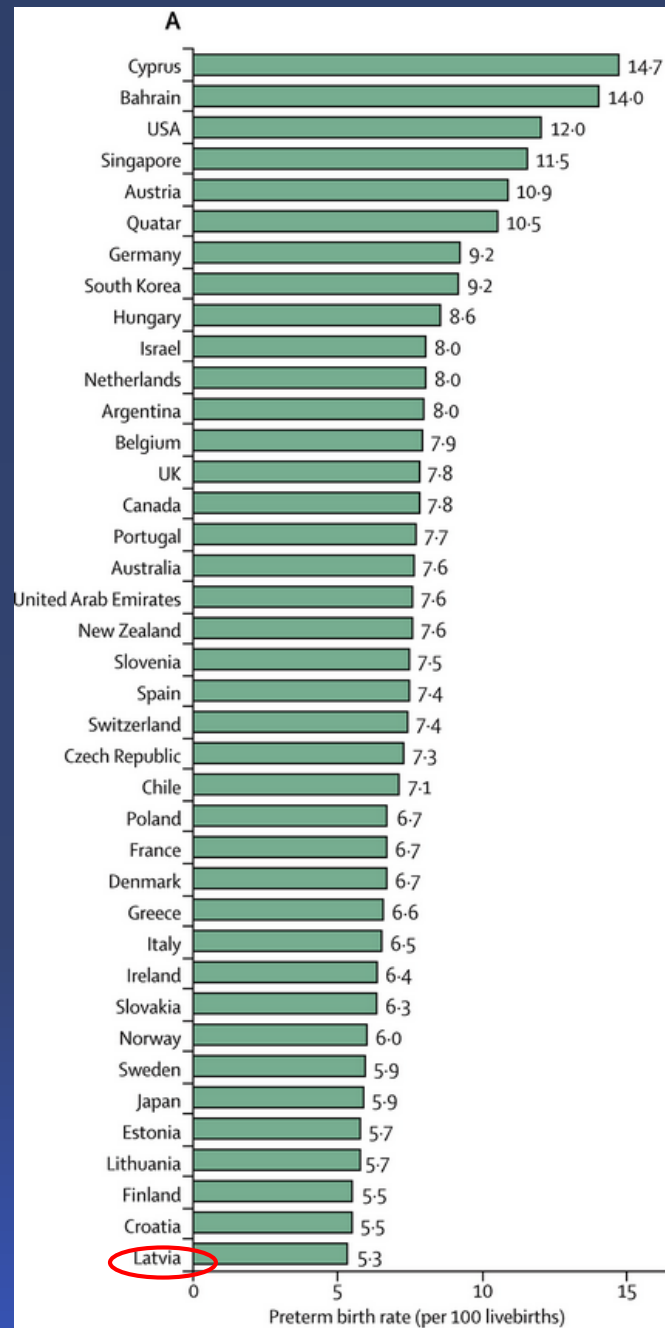


PDz tendence pasaulē

	1990.-2010.gadi PDz pieaugums	Vidējais PDz pieaugums gadā
Attīstītās valstis	19,4%	1,1%
Latīņamerikas valstis	9,1%	0,5%
Karību jūras valstis	25,8%	15%
KOPĀ	14,7%	0,8%

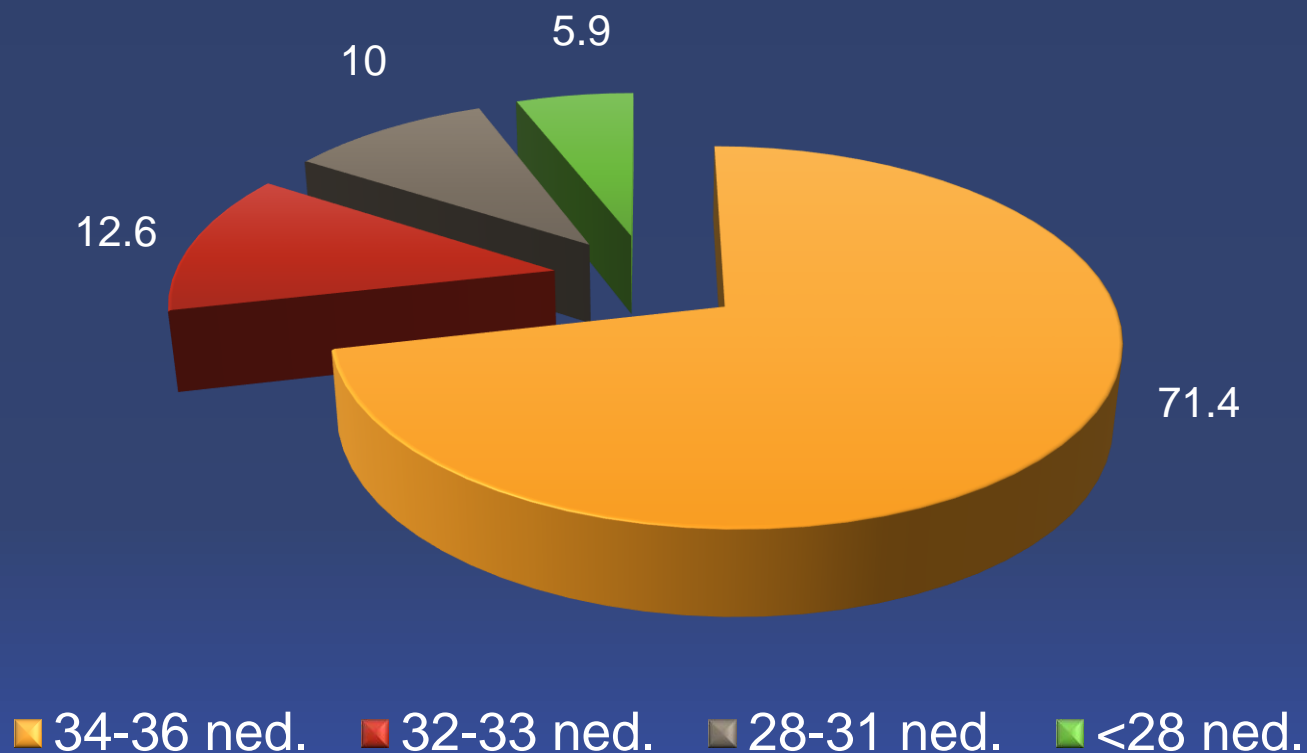
Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. Lancet 2012;379(9832):2162-72

PDz 39 attīstītās valstīs (2010.g.)



Chang HH, Larson J, Blencowe H
et al. Lancet 2013; 381(9862):
223-34

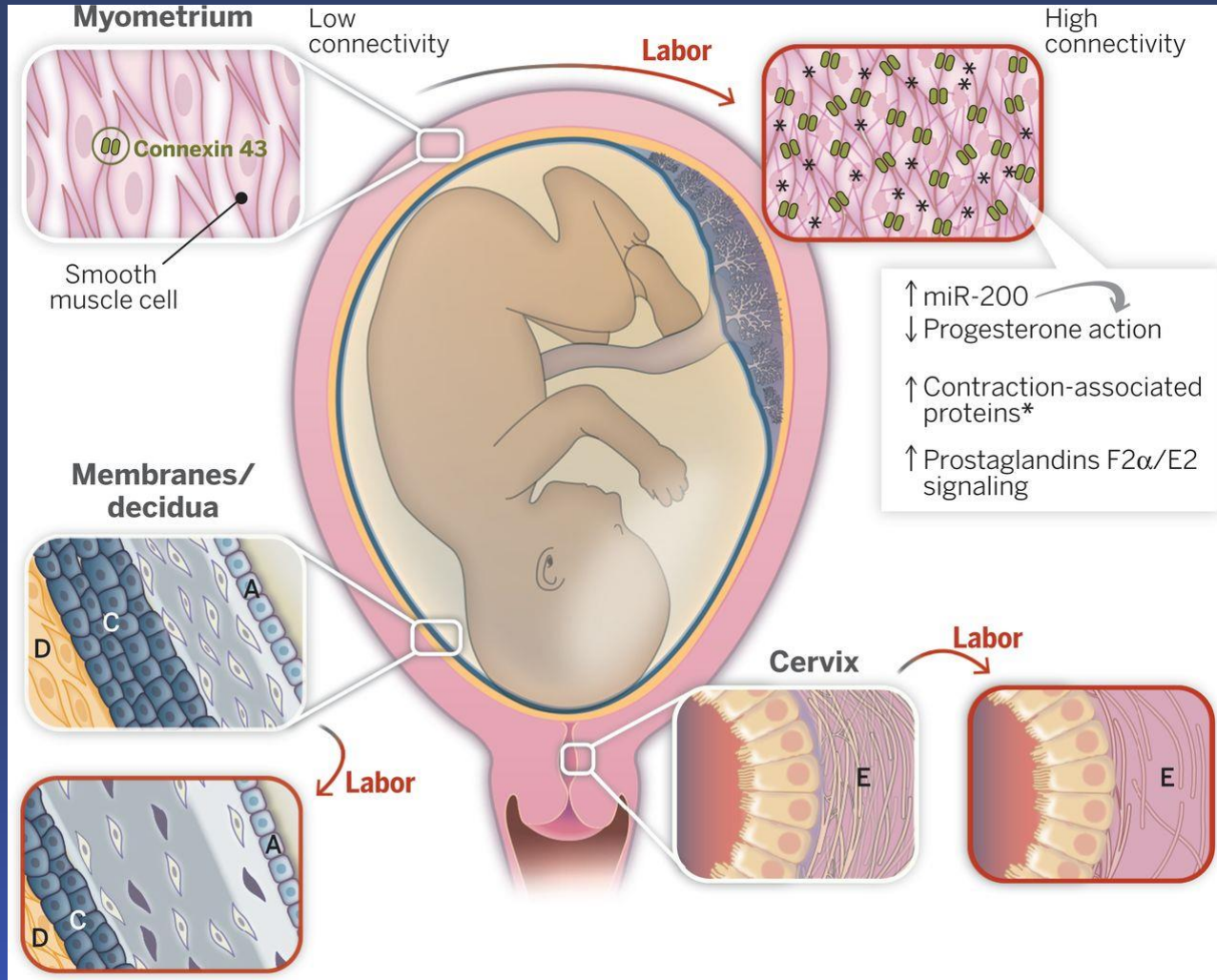
PDz atkarībā no gestācijas laika



PRIEKŠLAICĪGAS
DZEMDĪBAS – VIENS
SINDROMS, DAUDZI IEMESLI

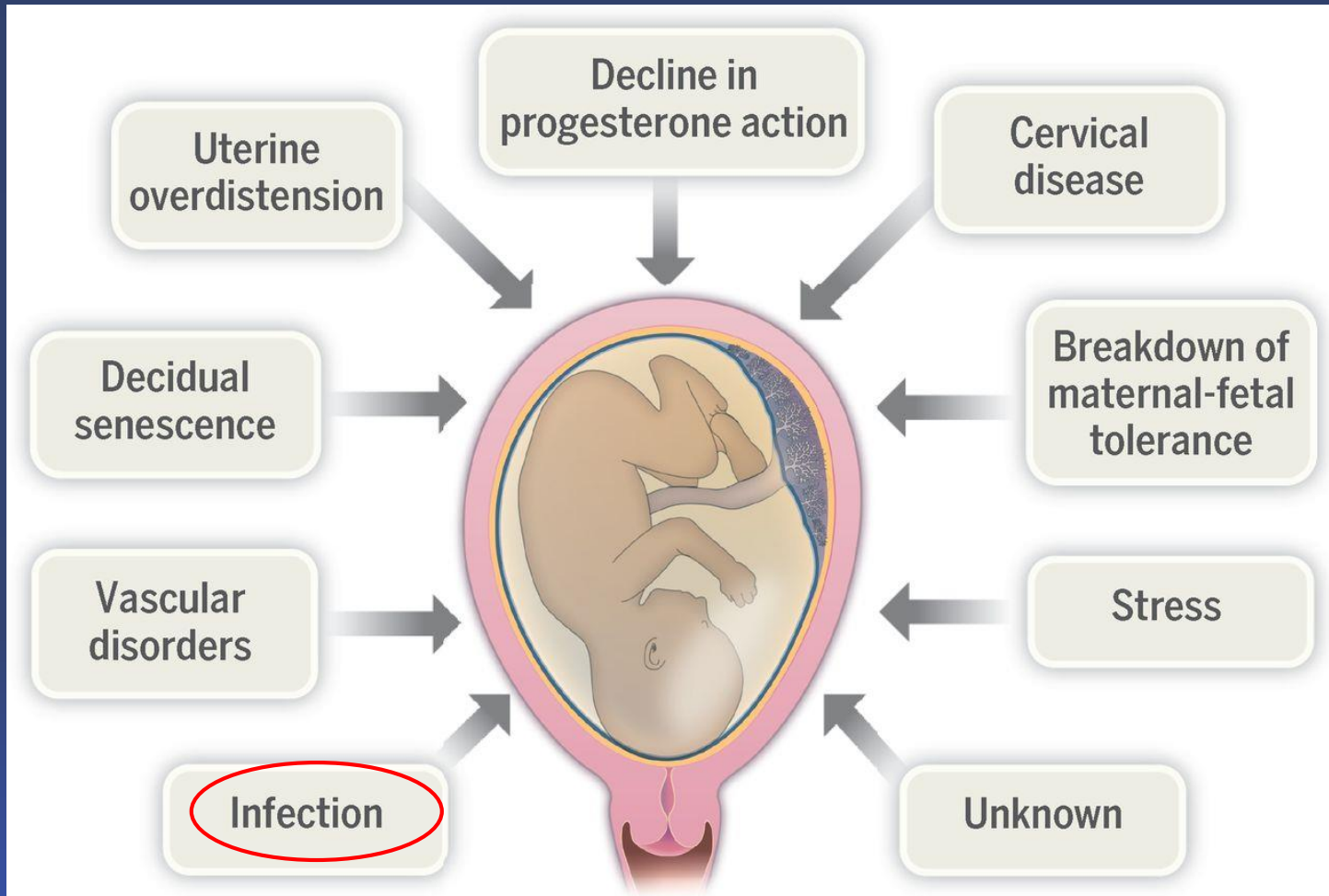


Kas ir dzemdības?



R Romero et al. Science 2014;345:760-765

PDz izraisoši mehānismi



R Romero et al. Science 2014;345:760-765

for Women's Health in Europe



EBCOG

European Board and College of Obstetrics and Gynaecology

Obstetric and Neonatal Services 2014



Perinatālās aprūpes mērķi

- Identificēt PDz specifiskos riska faktoros
- Augsta riska grūtnieču vadīšana pielietojot attiecīgus profilaktiskos līdzekļus

Mātes riska faktori

- **Mātes raksturojums**
 - Vecums (<18, >36 gadi)
 - KMI (<19, >30)
 - Dzīvesveids (smēķēšana, diētas problēmas, narkomānija, alkoholisms, slikta higiēnas kontrole)
 - Fiziska slodze (smagumu >5kg celšana, stāvēšana >6 st./d., darbs >42 st./ned.)
- **Iepriekš eksistējošas problēmas**
 - Cukura diabēts
 - Hroniska arteriāla hipertensija
 - Astma
 - Lupus antikoagulants
 - Endokrīnās slimības (hipo- un hipertireoīdisms)
 - Iedzimtas/iegūtas dzemdes anomālijas

Mātes riska faktori

- **Dzemdību/ginekoloģiskā anamnēze**
 - Iepriekšējas PDz
 - Iepriekšēji spontāni (gk vēlīni)/legāli/nenotikuši aborti
 - Iepriekšējs ķeizargrieziena
 - Intervāls starp dzemdībām <1 gads
 - Iepriekšēja dzemdes kakla ķirurģija (amputācija)
- **Patreizējā grūtniecība**
 - Amniocentēze/villocentēze
 - Daudzaugļu grūtniecība
 - IVF/ICSI
 - Vīriešu kārtas auglis

PROFILAKSE

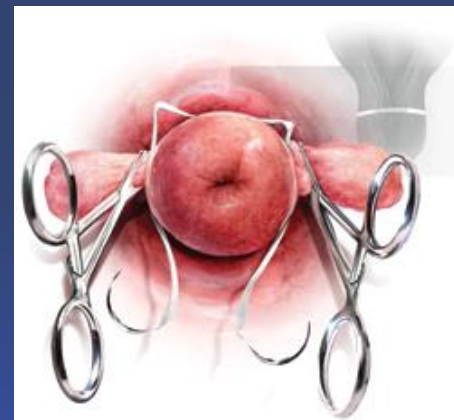


Pirms grūtniecības un tās laikā

- Pasākumi, kam nav pierādīta efektivitāte:
 - Gultas režīms
 - Izvairīšanās no dzimumdzīves
 - Asimptomatisks infekcijas skrīnings un ārstēšana
 - Empīriska antibakteriāla terapija
 - Profilaktiska tokolīze
- Pasākumi, kam varētu būt efektivitāte:
 - STS un uroģenitālā trakta infekciju profilakse un diagnoze
 - Simptomātiskas infekcijas ārstēšana
 - Smēķēšanas atmešana
 - Daudzaugļu grūtniecības profilakse
 - Dentālas infekcijas ārstēšana?

Profilakse grūtniecēm

- Progesterons
- Dzemdes kakla (DzK) šuves



PROGESTERONS



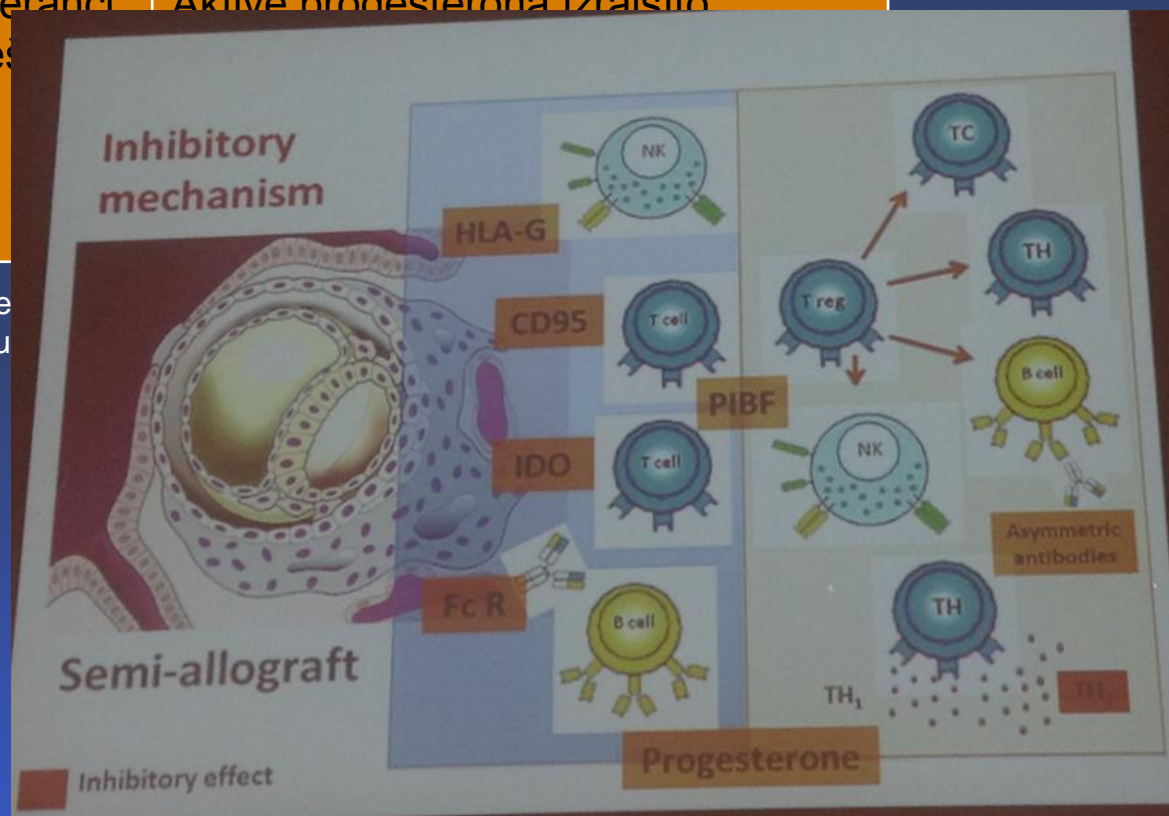
Progesterons?

- Ir pierādījumi, ka dzemdībās vērojama funkcionāla progesterona samazināšanās
- Antiprogestagēni, lietoti aborta izraisīšanai un dzemdību indukcijai
- Progesterons inhibē prostaglandīnu produkciju un tam piemīt citas pretiekaisuma īpašības (regulē IL-10)
- Progesterons inhibē estrogēnu stimulējošo darbību
- Ir pierādījumi par progesterona tokolītisko efektu

Progesterona imunoloģiskā darbība

1. Nodrošina deciduālizāciju¹
2. Nodrošina trofoblasta invāziju
Samazina endometrija apoptozi no 26.cikla dienas²
Aptur ārpusbārkstiņu trofoblasta apoptozi³
3. Veicina mātes imūntoleranci pret augli kā daļēji svešu organismu
Aktīvā progesterona izraisīto

¹ Arck PC, et al. Reprod Biomed Online Hum Reprod, 2007; ⁴ Choi BC et al. Hum Reprod, 2006.



Randomizēti klīniskie pētījumi par PG (200-2010)

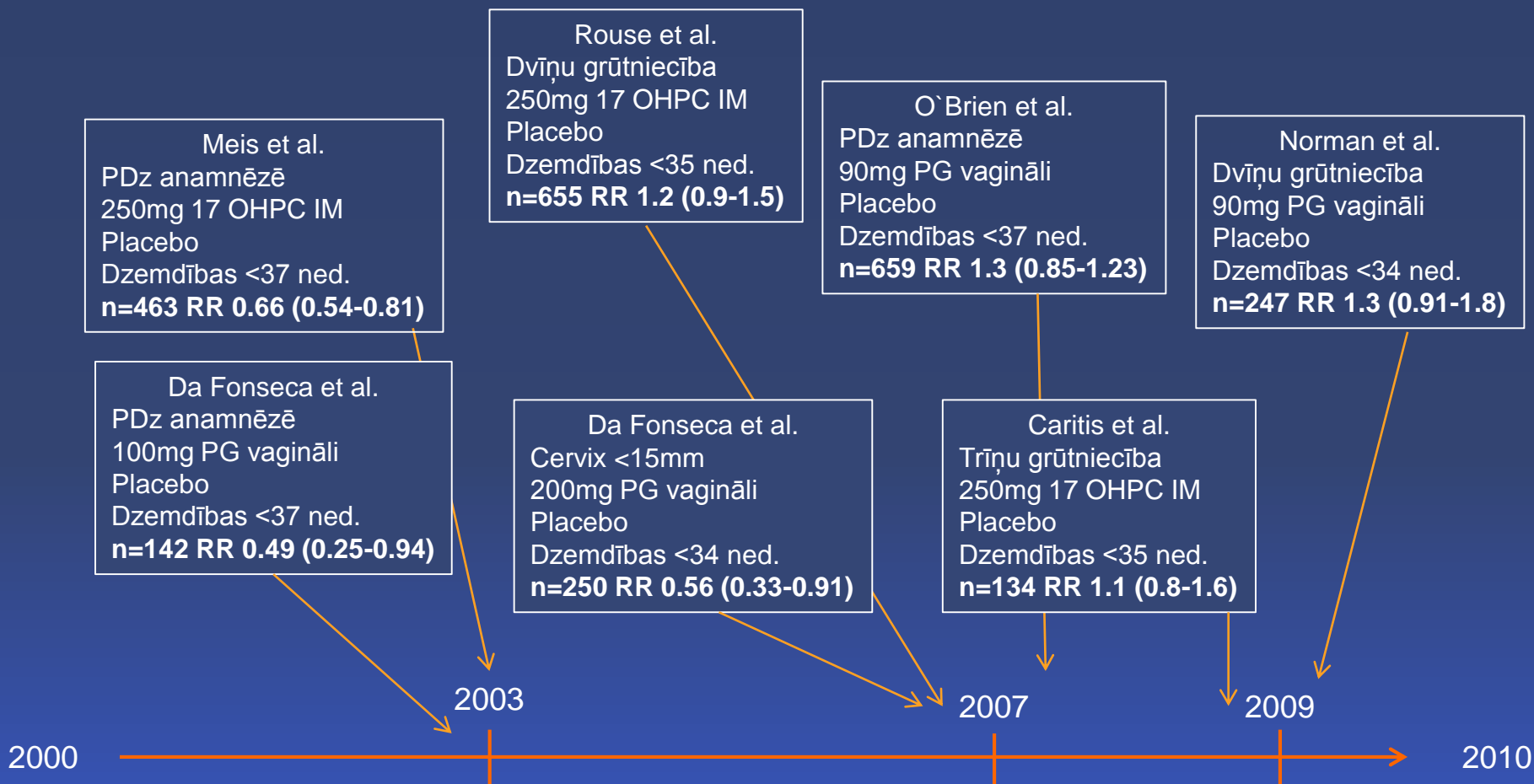


Table 1. Selected Studies on Progesterone Supplementation for the Prevention of Preterm Delivery in Singleton Gestations

Study	Dosage	Population
Meis, 2003*	17 α -hydroxyprogesterone caproate (250 mg weekly injections)	Women with a documented history of a spontaneous singleton preterm birth at less than 37 weeks of gestation; cervical length not measured at entry; treatment initiated between 16 weeks of gestation and 20 weeks of gestation and continued until 36 weeks of gestation or delivery, whichever occurred first
da Fonseca, 2003†	Vaginal progesterone (100 mg daily)	High-risk women with a history of spontaneous singleton preterm birth; treatment initiated at 24 weeks of gestation and continued until 34 weeks of gestation
O'Brien, 2007‡	Vaginal progesterone (90 mg daily)	Women with a history of spontaneous preterm birth randomized and treated; cervical length measured at entry (mean length, 37 mm); treatment initiated between 18 weeks of gestation and 22 6/7 weeks of gestation and continued until 37 weeks of gestation, occurrence of premature rupture of membranes, or preterm delivery
Fonseca, 2007§	Micronized progesterone gel capsules (200 mg vaginally daily)	Asymptomatic women with a very short cervical length (15mm or less); 90% of the women had a singleton gestation and 85% had no prior preterm delivery; treatment initiated at 24 weeks of gestation and continued until 34 weeks of gestation
Hassan, 2011	Vaginal progesterone gel (90 mg daily)	Women with a singleton gestation with a previous preterm birth between 20 weeks of gestation and 35 weeks of gestation; patients were randomized between 20 weeks of gestation and 23 6/7 weeks of gestation; treatment continued until 36 6/7 weeks of gestation, rupture of membranes, or delivery, whichever occurred first.
Hassan, 2011	Vaginal progesterone gel (90 mg daily)	Only women without prior preterm birth; patients were randomized between 20 weeks of gestation and 23 6/7 weeks of gestation; treatment continued until 36 6/7 weeks of gestation, rupture of membranes, or delivery, whichever occurred first.

Table 3
Recommendations for Progesterone Supplementation to Prevent Preterm Birth

Indication	Progesterone Supplementation Indicated?	Formulation, Dose, and Route of Administration	FDA Approved?	Reference
Prior spontaneous preterm birth	Yes	17 α -hydroxyprogesterone caproate 250 mg intramuscularly weekly from 16-20 weeks through 36 weeks of gestation	Yes	34
Cervical shortening (\leq 15 mm prior to 24 weeks)	Yes	Progesterone suppository 90-200 mg vaginally each night from time of diagnosis through 36 weeks of gestation	No	42, 44
Multiple pregnancy (twins or triplets)	No	—	No	51-56
Preterm premature rupture of membranes	No	—	No	48
Positive fetal fibronectin (fFN) test	No	—	No	—
Cervical cerclage in place	No	—	No	49
Undelivered after an episode of preterm labor	Unclear	—	No	45, 50

Progesterona rekomendācijas



SMFM (2012)

Vienaugļa grūtniecība, **nav** SPDz anamnēzē un īss TV dzemdes kakls $\leq 20\text{mm}$ 24 gr. ned., vagināli progesterons – 90mg gels vai 200mg svecītes

Vienaugļa grūtniecība, **ir** SPDz anamnēzē 20-36+6 ned., 17P 250mg IM 1x ned. sākot no 16-20 gr. ned. un līdz lietot 36 gr. ned.

1A līmenis



ACOG (2012)

Vienaugļa grūtniecība, **nav** SPDz anamnēzē, ja nejauši konstatēts īss TV dzemdes kakls $\leq 20\text{mm}$ pirms vai 24 gr. ned.

Vienaugļa grūtniecība, **ir** SPDz anamnēzē, progesterons sākot no 16-24 gr. ned., neatkarīgi no dzemdes kakla garuma

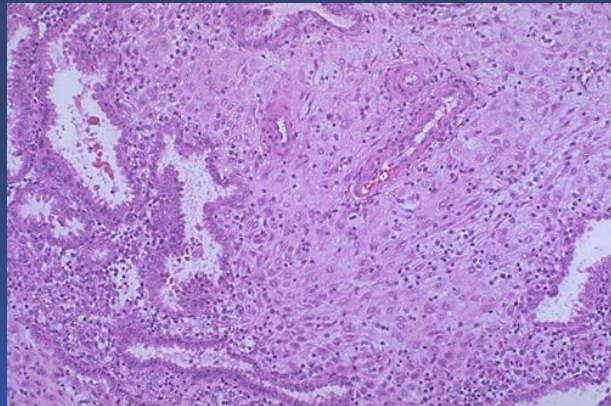
1 līmenis


Citu valstu rekomendācijas

intrauterine environment. The RCOG therefore endorses current recommendations that, in women at high risk of preterm delivery, progesterone administration should be restricted to clinical trials to determine whether its use is associated with improved fetal, neonatal and/or infant outcome.

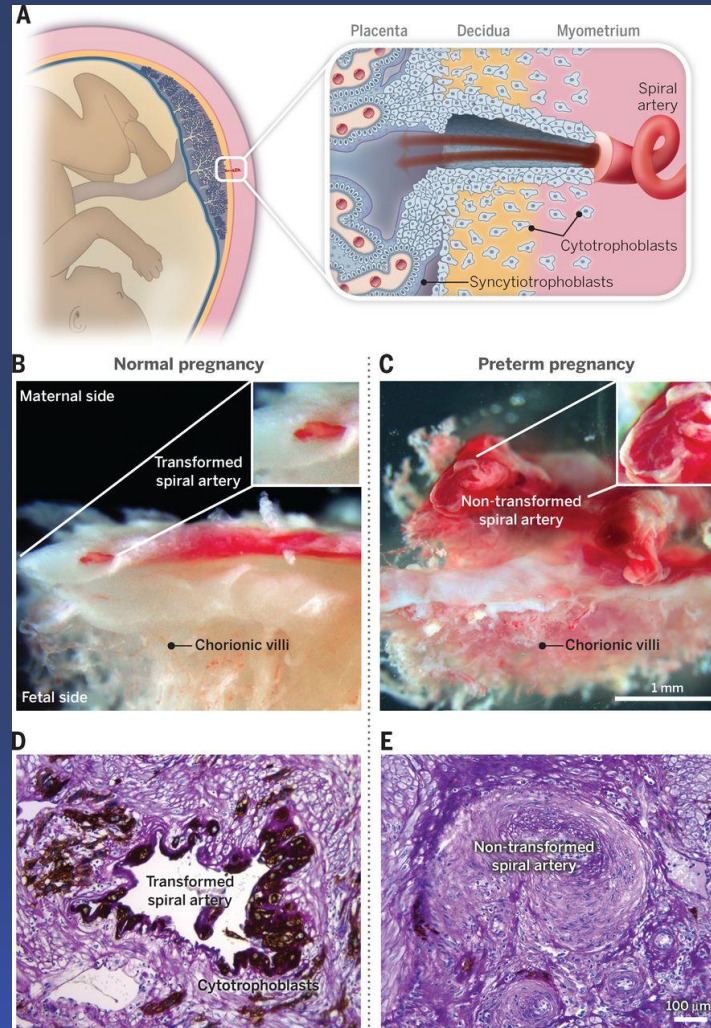
Date	Update
17 December 2013	<u>Intramuscular 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHP)</u> is not licensed in the UK and has been removed from the scope.

DECIDUĀLA ASIŅOŠANA



- 
- Deciduālās hemostāzes bojājums var izraisīt vaginālu asiņošanu
 - Tā rezultātā atbrīvojies trombīns stimulē miometrija kontraktilitāti un degradē augļa apvalku ekstracelulāro matriksu ⇒ PPAŪN
 - Mātēm, kam paaugstināta trombīna produkcija, ir lielāks PDz risks
 - Placentas vaskulārs bojājums arī var izraisīt vaginālu asiņošanu

A subset of patients with preterm labor has **placental vascular lesions**, including failure of physiologic transformation of the uterine spiral arteries. (A) Schematic drawing of the maternal-fetal interface in normal pregnancy.

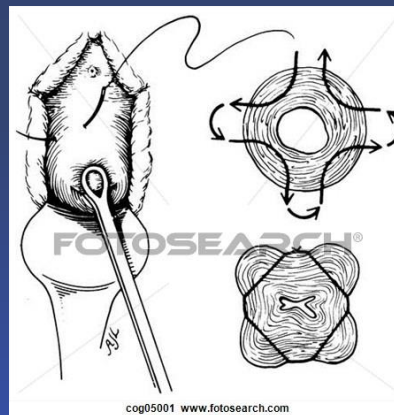


R Romero et al. Science 2014;345:760-765

Placentācijas defekti saistībā ar grūtniecības iznākumu

Spirālo artēriju transformācijas tips miometrijā	Fenotips
Daļēja	Priekšlaicīgas dzemdības Priekšlaicīga augļūdeņu noplūšana IUAA bez hipertensijas
Nenotikusi	Preeklampsija
Nenotikusi ar asinsvadu obstrukciju	Preeklampsija + IUAA Placentas abrupcija Placentas infarkts + augļa nāve

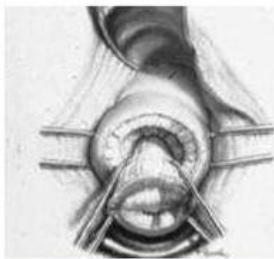
DZEMDES KAKLA SAŠŪŠANA



Short Cervix



Congenital



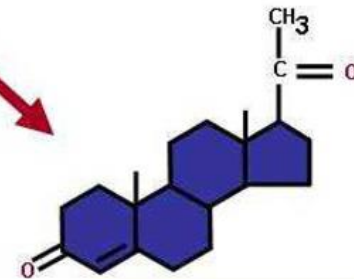
Surgical
(conization)



Cervical
disease



Infection



Progesterone
deficiency

DzK insuficiences diagnoze

- Tikai anamnēze
 - Nesāpīga DzK dilatācija, kas noved pie atkārtotiem II trimestra spontāniem abortiem (SA)/PDz
 - Diagnozi neuzstāda līdz vismaz 2 vēlīniem SA/PDz <28 gr. ned.
- TVU DzK garums <25mm un/vai DzK saīsināšanās <24 gr. ned., ja ir:
 - 1 vai vairāki vēlīni SA vai PDz 14-36 gr. ned. un/vai
 - Citi nozīmīgi DzK insuficiences iemesli
- DzK insuficiences diagnoze pirmdzemdētājām vai atkārtoti dzemdētājām bez vairākiem SA vai PDz

DzK sašūšana

- Anamnēzes indicēta DzK sašūšana
- Ultraskaņas indicēta DzK sašūšana
- Glābšanas DzK sašūšana

- Transvagināla sašūšana (McDonald)
- Augsta transvagināla sašūšana (Shirodkar)
- Transabdomināla sašūšana
- Oklūzijas sašūšana

Anamnēzes indicēta sašūšana

- Indicēta sievietēm ar 3 un vairāk PDz un/vai II trimestra abortiem anamnēzē (B)
- Nerekomendē rutīnveidā sievietēm ar 2 un mazāk PDz un/vai II trimestra abortiem anamnēzē (B)
- Iepriekšējas neveiksmīgas grūtniecības norisei (nesāpīga DzK dilatācija, PAŪN vai DzK ķirurģija) nav nozīmes veicot anamnēzes indicētu DzK sašūšanu (✓)
- Diagnostiskiem testiem pirms grūtniecības nav nozīmes (✓)

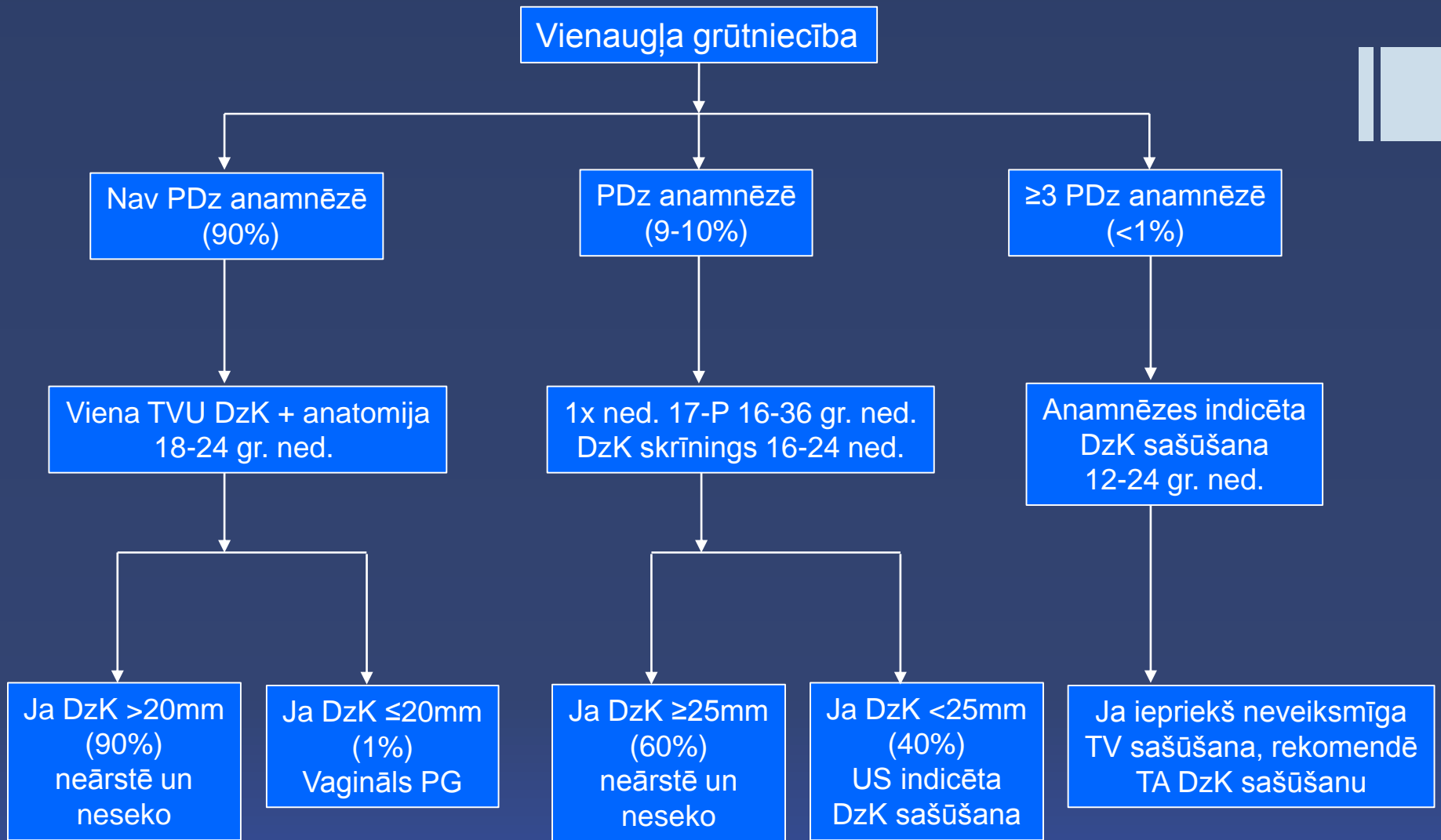
≥3 PDz vai II trimestra aborti anamnēzē

	Sašūts (n=54) %	Nesašūts (n=53) %
PDz <37 ned.	17 (32)	28 (53)
PDz <33 ned.	8 (15)	17 (32)

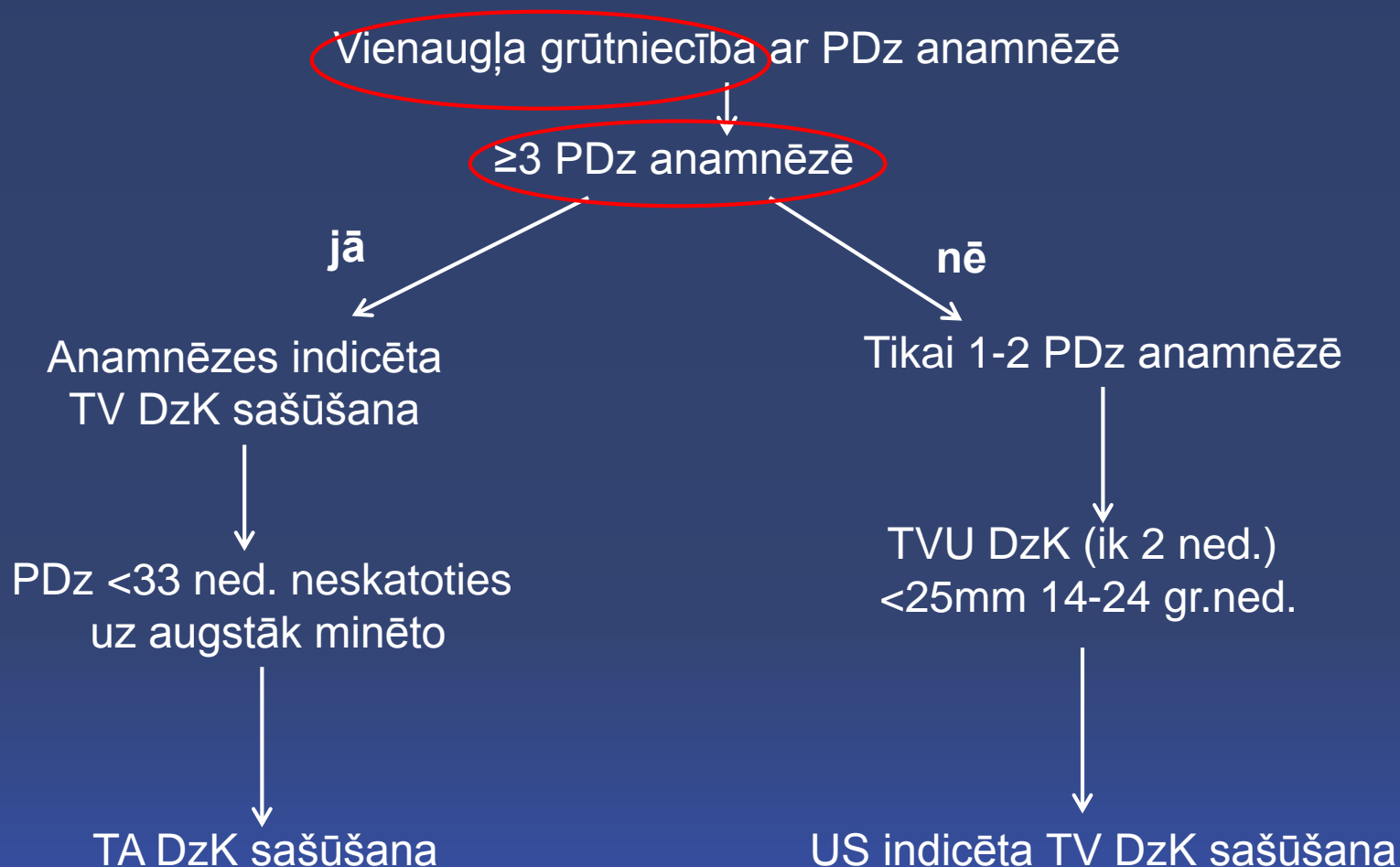
**Anamnēzes indicēta DzK sašūšana
uz pierādījumiem balstīta šajā populācijā**

US indicēta DzK sašūšana

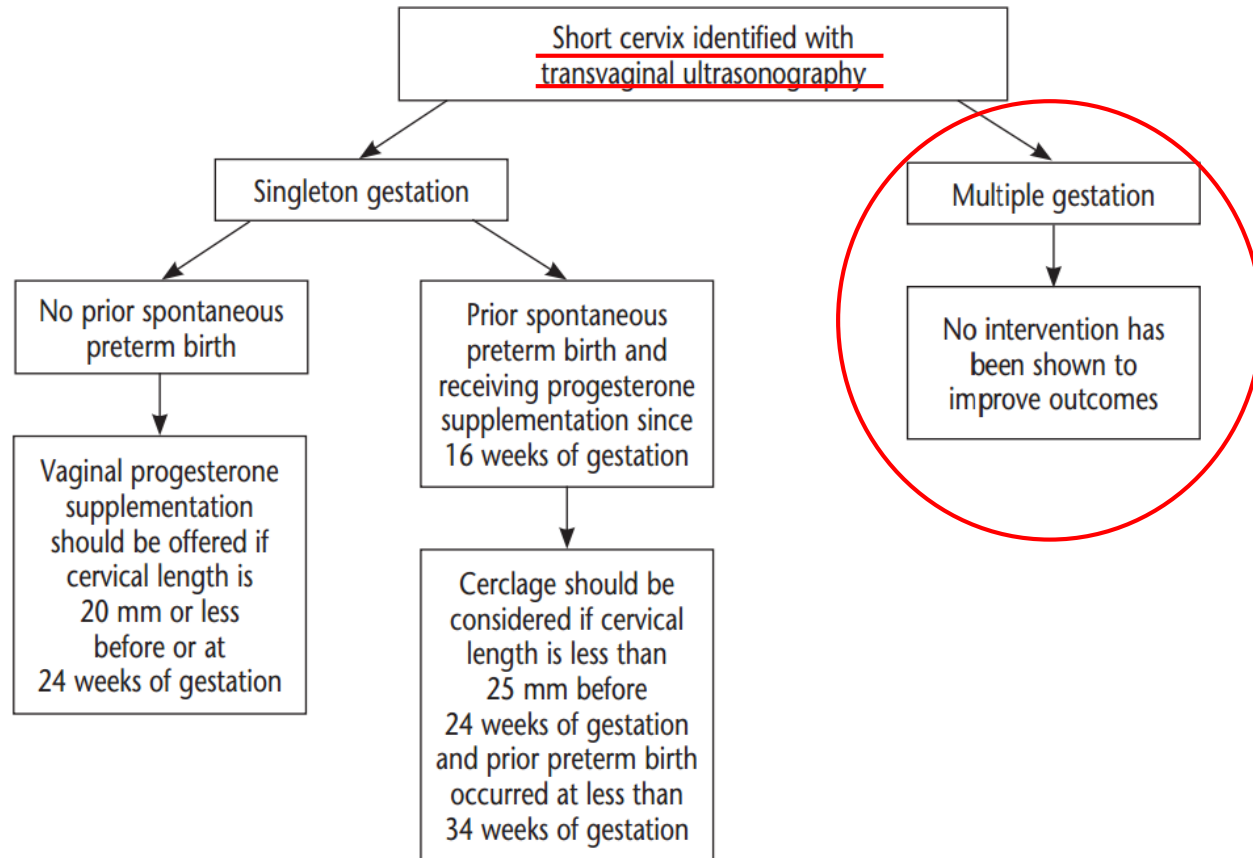
- DzK sašūšanu nerekomendē sievietēm, kurām nav spontānas PDz anamnēzē vai II trimestra SA un kurām nejauši konstatēts DzK $\leq 25\text{mm}$ (B)
- Sievietēm, kurām ir ≥ 1 II trimestra SA vai PDz anamnēzē, rekomendē DzK sašūšanu, ja DzK garums ir $\leq 25\text{mm}$ <24 gr. ned. (A)
- US indicētu sašūšanu nerekomendē iekšējās mutes dilatācijas gadījumā, ja nav DzK $\leq 25\text{mm}$ saīsināšanās (C)
- Ja nav veikta anamnēzes indicēta DzK sašūšana, rekomendē DzK sērijveida US kontroli (lielākā daļa sieviešu dzemdē pēc 33. gr. ned.) (B)
- Daudzaugļu grūtniecībā – nerekomendē (B)



SMFM vadlīnijas 2014



Saīsināts DzK



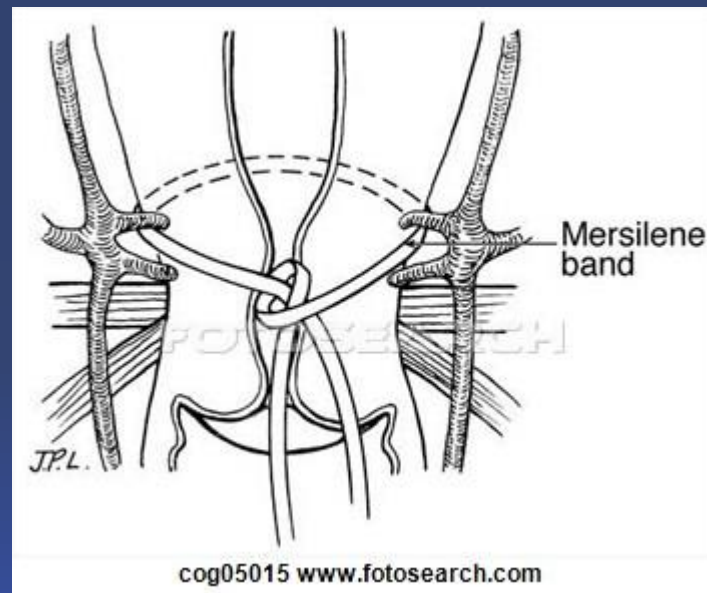
Algorithm for the management of short cervical length in the second trimester.

Citas situācijas

- Anamnēzes vai US indicētu DzK sašūšanu var rekomendēt citām augsta riska grupām:
 - Millera vadu anomālijas
 - DzK ķirurģija anamnēzē u.c. (B)
- DzK sašūšana pēc radikālas trahelektomijas jāizvēlas individuāli (✓)
- Ja DzK atvērums >4cm vai prolabē augļa ūdens pūslis, sašūšanas efektivitāte apšaubāma (D)

Transabdomināla DzK sašūšana

- Tikai viens kontroles pētījums
- PDz <35 gr. ned.:
 - TA sašūšana 18%
 - TV sašūšana 42%(p=0,04)
- Pieder anamnēzes indicētām



Transabdomināla DzK sašūšana

- Ja iepriekš bijusi neveiksmīga TV DzK sašūšana, jālemj par TA sašūšanu (D)
- TA sašūšana jāveic pirms grūtniecības vai tās sākumā (✓)
- Laparoskopiskai pieejai nav priekšrocību pār laparotomisku (D)

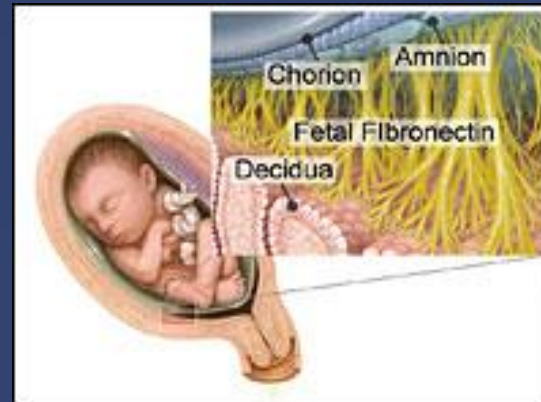
DzK sašūšana vai Progesterons?

- Neviens pētījums nesalīdzina abas metodes
- Veikta katras metodes meta-analīze salīdzinājumā ar placebo
- Abas ir efektīvas un neviena nav pārāka
 - Kaut gan – nedaudz labāki rezultāti sasniegti ar progesteronu
- Līdzīgs efekts pesārijam

DIAGNOZE

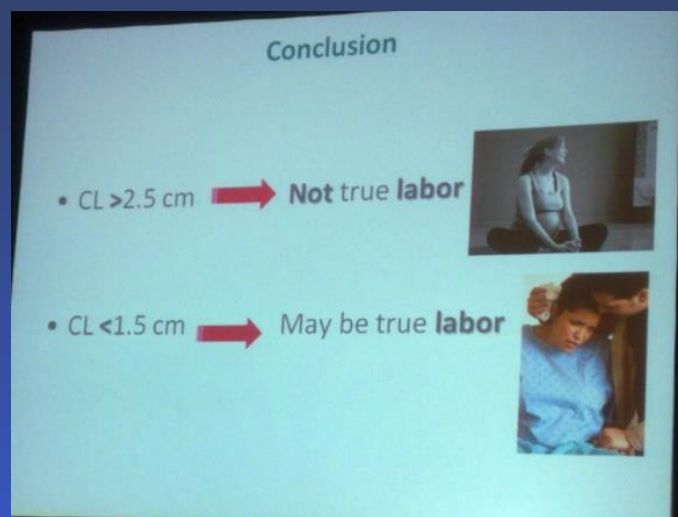


- Klīniska
- Bioķīmiska
- Dzemde kakla USG



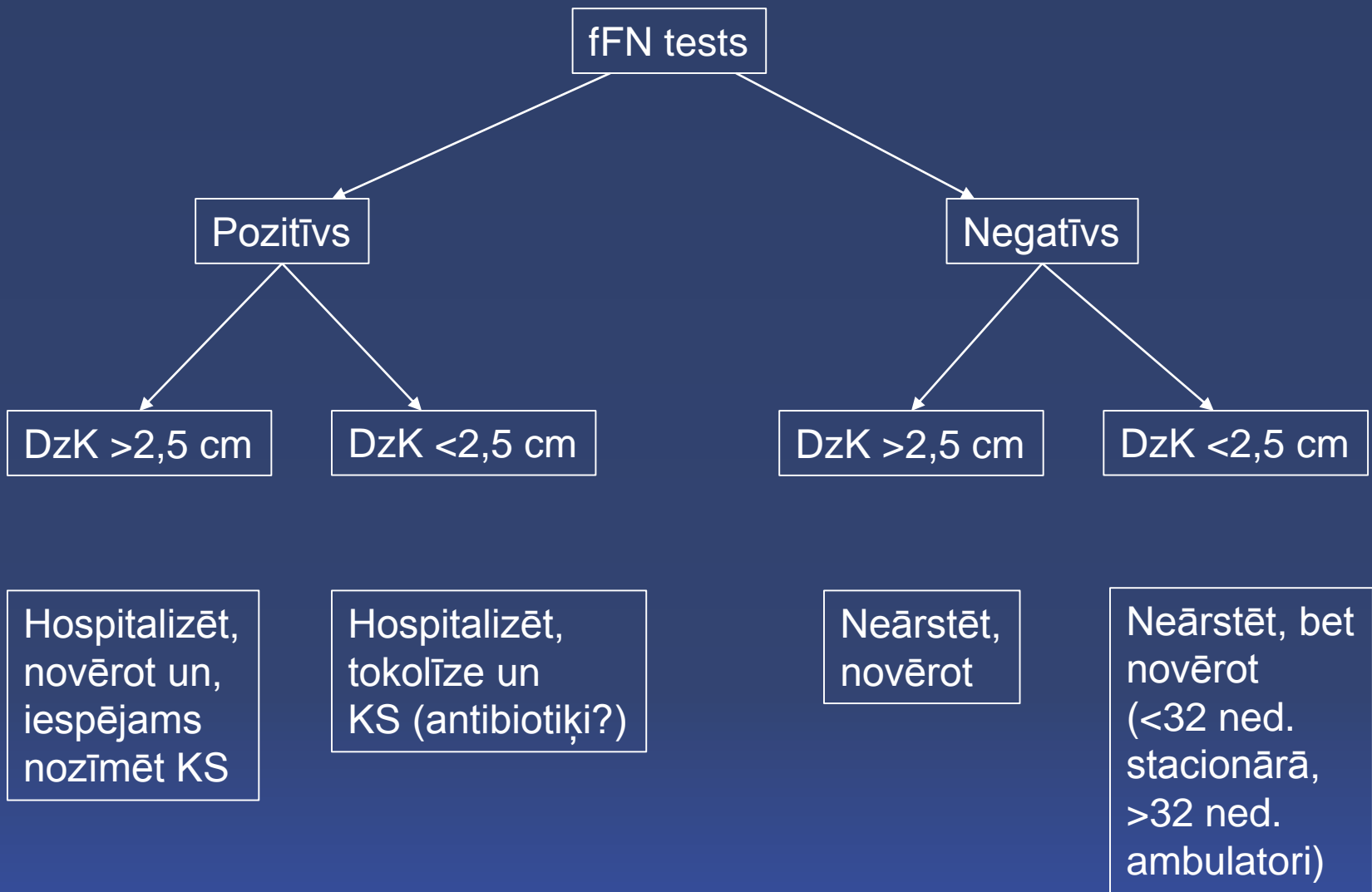
PDz «identifikācija»

- Precīza grūtniecības laika noteikšana (LGDSA valdes lēmums – grūtniecības laiks nedēļas + dienas)
- PDz diagnoze:
 - Palpatoras, sāpīgas kontrakcijas, kas ilgst >30 sek. vismaz 4x 20 min. laikā
 - Jābūt izmaiņām DzK novietojumā, konsistencē, garumā un atvērumā
 - TV DzK US



PDz «identifikācija»

- Dzemdes kakla garums US:
 - Palīdz ļoti augsta riska gadījumos
 - Nepieciešams aparāts un pieredze
 - Ko darīt, ja $15 < \text{DzK} < 25$ mm?
- Bišopa skala
- Fetālais fibronektīns (fFN):
 - Glikoproteīns, kas izdalās augļa apvalku ekstracelulārā telpā
 - Savieno horiju ar decidua
 - Atrodams arī augļa ūdeņos
- Actim Partus tests (pIGFBP-1):
 - Nosaka pIGFBP-1 cervikovaginālā sekrētā
- Partosure tests



Actim Partus

- Decidua sintezē fosforilētu insulīnam līdzīgā augšanas faktora piesaistes proteīnu 1 (pIGFBP-1)
- Amnija šķidrumā, mātes un augļa plazmā atrodas nefosforilētais IGFBP-1
- Tuvojoties dzemdībām, augļapvalki sāk atdalīties no decidua parietalis un IGFBP-1 nokļūst dzemdes kakla sekrētā
- Noteikšanas limits paraugā – 10 µg/l
- Testu var lietot sākot no 24 grūtniecības nedēļām
- Augļa apvalkiem jābūt veseliem
- Tūlītējs rezultāts – 5 min. laikā
- Imunohromatogrāfijas princips

Sample collection and assay procedure

Preterm contractions suspected



Taking the sample

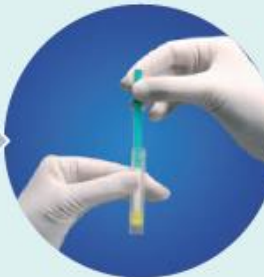


Take the cervical secretion sample by leaving the polyester swab in the cervix for 10-15 seconds. This allows the swab to absorb a sufficient amount of specimen.

Extract



Dip



Read result



Results



Rupture of fetal membranes suspected



Taking the sample



Take a vaginal fluid sample from the posterior fornix of the vagina – or from the cervix if no fluid is visible – by leaving the polyester swab in the vagina for 10 to 15 seconds. This allows the swab to absorb a sufficient amount of specimen.

Place the polyester swab in the extraction solution tube and swirl around vigorously for 10-15 seconds.

After extraction, dip the yellow area of the dipstick into the extracted sample and hold it there until the liquid front reaches the result area. Then remove the dipstick from the solution and place it in a horizontal position.

The results of the test are visible in 5 minutes.

A positive test result can be interpreted as soon as two blue lines – a control line and a test line – appear in the result area. If, after five minutes, only the control line has appeared, the test result is negative.

Increase certainty in pregnancy monitoring.

actim™
www.actim.info

Partosure?

J Perinat Med. 2014 Jul;42(4):473-7. doi: 10.1515/jpm-2013-0234.

Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery.

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC.

CONCLUSION: A positive PartoSure TTD test in patients presenting with symptoms of preterm labor, intact membranes, and minimal cervical dilatation (≤ 3 cm) indicated spontaneous preterm delivery will occur within 7 days with a high degree of accuracy. A negative result indicated that spontaneous preterm delivery within 14 days is highly unlikely.

ĀRSTĒŠANA



- Tokolītiki,



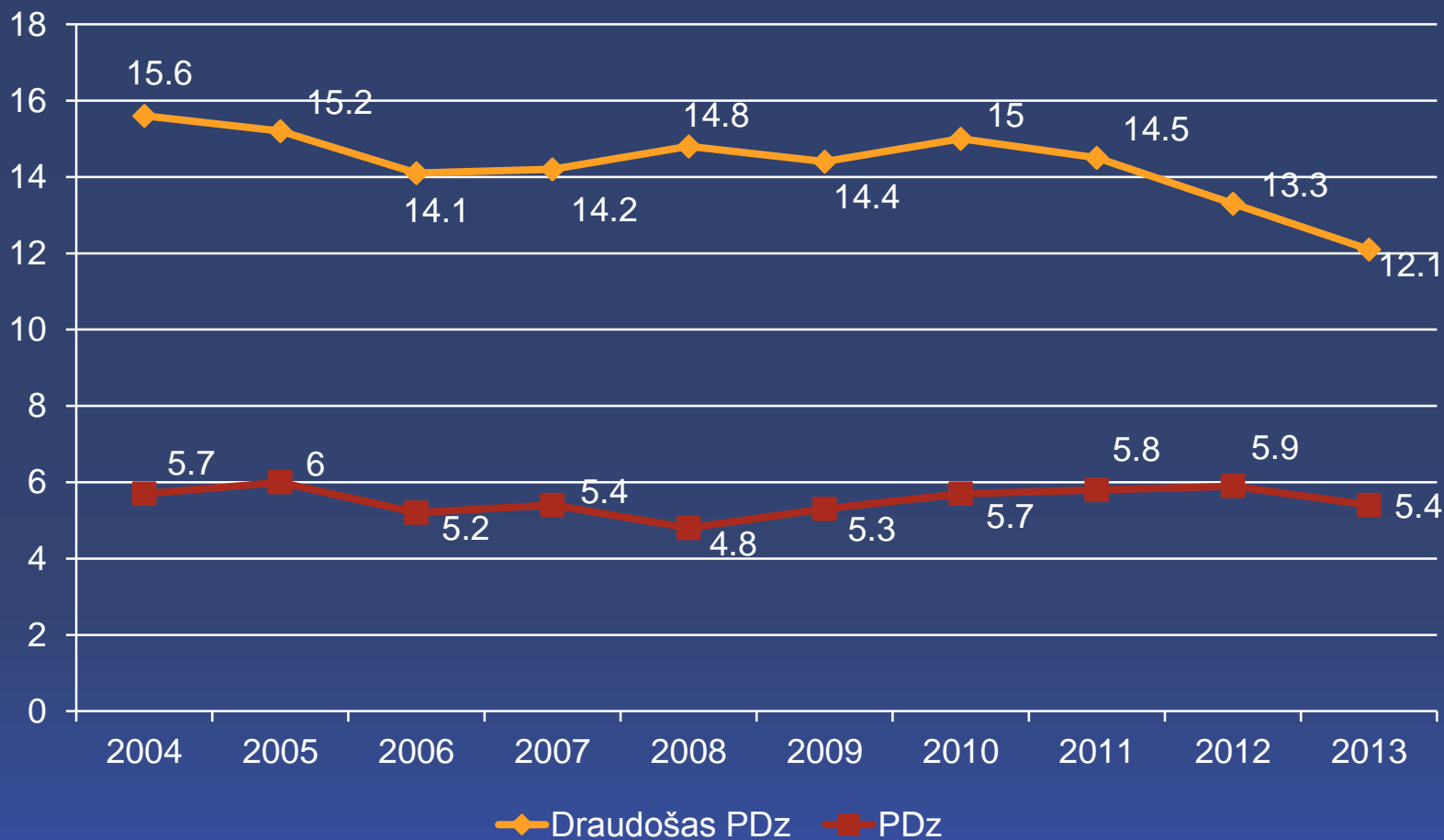
- Antibiotiķi



TOKOLĪZE



Draudošas PDz un PDz Latvijā (%)



- Tokolītiķi:
 - Beta-agonisti
 - Oksitocīna receptoru antagonisti
 - Ca kanālu blokatori
 - COX enzīmu inhibitori
 - Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
 - Nitroglicerīns
 - Magnija sulfāts
- Nav pierādījumu, ka tokolītiķi ietekmē PDz rādītāju un samazina jaundzimušo saslimstību un mirstību (A)
- Tokolīze indicēta, ja 2 dienas nepieciešamas, lai veicinātu augļa plaušu nobriešanu vai augļa transportu in-utero (A)
- Tokolīzi varētu nozīmēt grūtniecēm ar «draudošām» priekšlaicīgām dzemdībām, kurām nav citu kontrindikāciju (blakusslimību)

Tokolītiķu efektivitāte

	Placebo	Tokolītiķis
Dzemdību novēlošana >48 stundas	53%	75-93%
Dzemdību novēlošana >7 dienas	39%	61-78%

- ! Grūtniecība neprolongējas ilgāk kā 1 nedēļu
- ! Nesamazinās PDz rādītājs

Ko un kā lietot?

- No 24 – 34 grūtniecības nedēļām
- **Nifedipīnam** un **atosibānam** ir līdzīga efektivitāte grūtniecības prolongācijai līdz 7 dienām (A)
- **Nifedipīns:**
 - Sākumā– 20mg PO
 - Turpmāk – 10-20mg 3-4x dienā līdz 48 stundām
 - Deva, kas lielāka par 60mg, 3-4x palielina blaknes (✓)
- **Atosibāns:**
 - Sākumā – 6,75mg 1 min. laikā IV bolus deva
 - Turpmāk – infūzija 18mg/stundā 3 stundu laikā, tad – 6mg/stundā līdz 45 stundām (max.-330mg) (✓)
- Izmaksu efektivitāte abiem nav aprēķināta, bet atosibāna cena ir 10X augstāka nekā nifedipīnam

Kā ar citiem tokolītiķiem?

- Beta-agonistiem ir vairāk blakņu (A):
 - Sirdsklauves, tremors, slikta dūša un vemšana, sāpes krūtīs, plaušu tūska
- COX inhibitoriem – priekšlaicīga ductus arteriosus slēgšanās auglim
- Magnija sulfātam ir vairākas blaknes, bet tā kā tas ir neefektīvs PDz apturēšanā, to šais indikācijai lietot nerekomendē
- Vairāku tokolītiķu vienlaicīga lietošana blaknes tikai pastiprina, tādēļ no tā vajadzētu izvairīties (B)
- Tokolītiķu izmantošanas efektivitātei daudzaugļu grūtniecības gadījumā nav pierādījumu (✓)
- Tokolītiķu lietošana ilgāk par 48 stundām netiek rekomendēta (A)

Tokolītiķu salīdzinājums

Terapija	Blaknes	Pozitīvais efekts
1. Indometacīns	+++++	+++++
2. Beta-agonisti	+++	++
3. Ca kanālu blokatori	++	++
4. Oksitocīna antagonisti	+	++

Tomēr...

- Pētījumi nesniedz informāciju par reālajām blaknēm
- Pētījumi parasti tiek veikti zema riska grupām, kas neietver daudzaugļu grūtniecību, PPAŪN, diabētu, sirds slimības, hipertensiju u.c.
- Ievērojot mātes drošību, nav veikti prospektīvi pētījumi blakņu salīdzināšanai dažādiem tokolītiķiem

Secinājumi

- Nelietot beta-agonistus
- Nelietot medikamentu kombinācijas
- Lemt par labu atosibānam
 - Sevišķi daudzaugļu grūtniecības, diabēta, sirds-asinsvadu problēmu gadījumos
- Pārskatīt prostaglandīnu inhibitoru lomu (ne MH dvīņiem)

!!! RCOG Greentop Guideline, 2010: neviens tokolītiķis nav saistīts ar perinatālās un neonatālās mirstības samazināšanos

1.5 Tocolytic drugs should be restricted to those with limited maternal side effects (oxytocin antagonist; Ca-channel blocker, PG antagonist for pregnancies < 34 weeks). EBCOG 2014

INFEKCIJA UN ANTIBIOTIKI

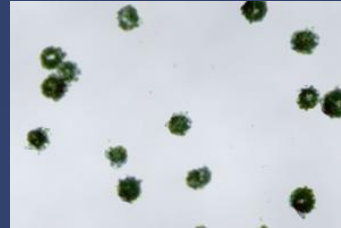


Mikroorganismi un PDz

- BGS



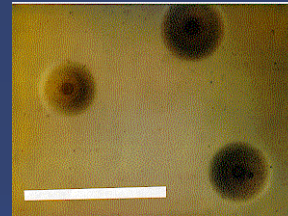
- *Ureaplasma urealyticum*



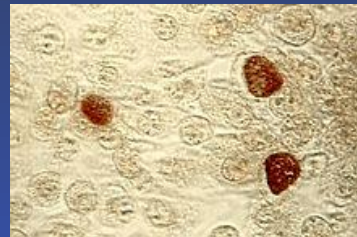
- *Fusobacterium* species



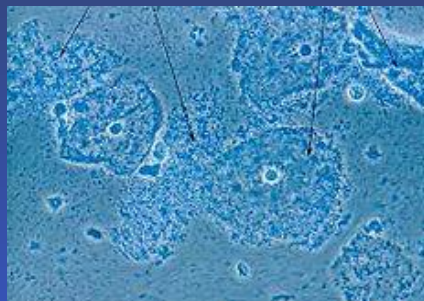
- *Mycoplasma hominis*



- *Chlamydia trachomatis*

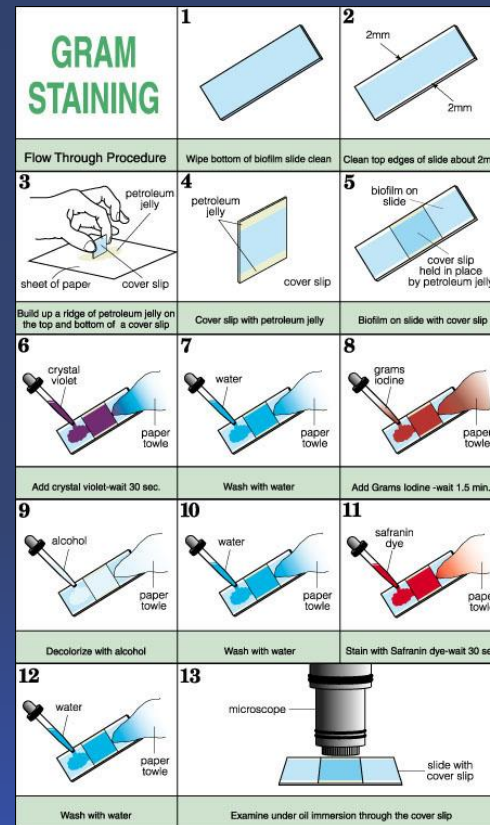


- BV



Maksts iztriepe

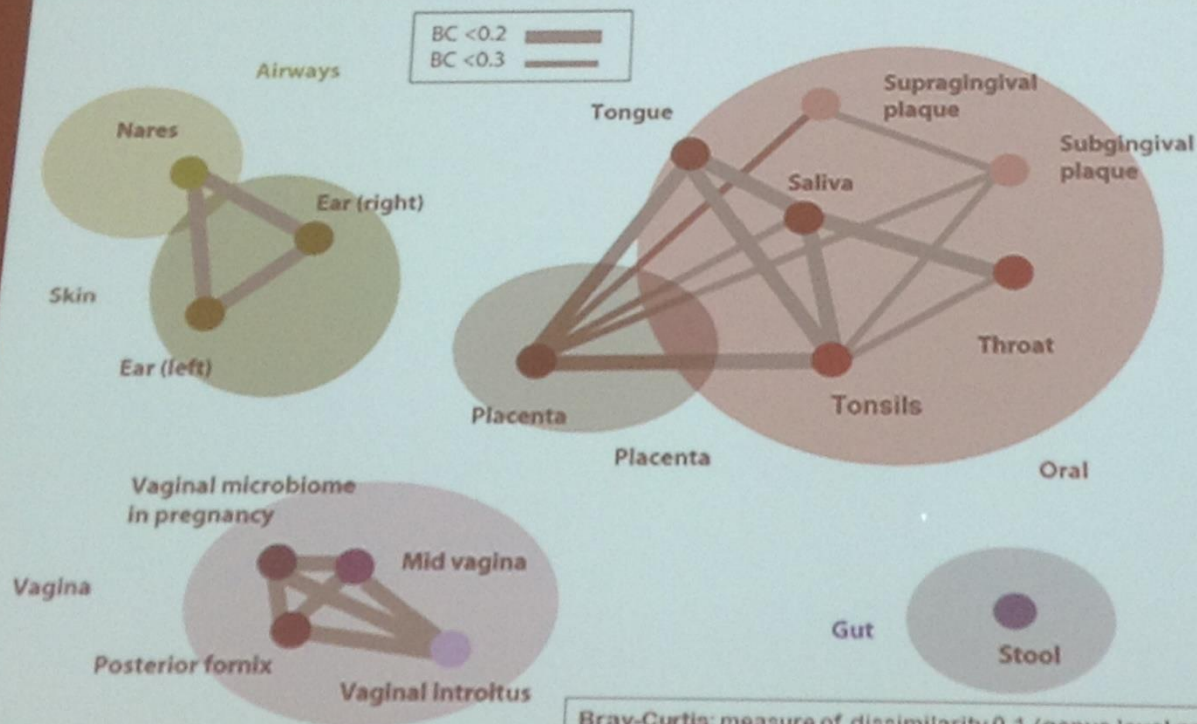
- Jūtīgums – 23,8%
- Specifiskums – 98,5%



Infekcija

- 1 no 4 bērniem dzimst mātēm ar subklīnisku infekciju
- ~40% PDz saistītas ar intrauterīnu bakteriālu infekciju
- Mikroorganismi, kas atrasti auglūdeņos, ir līdzīgi tiem, kas izolēti no dzimumceļiem ⇒ pamato ascendējošo mehānismu
- Baktērijas, kas izsauc dentālu infekciju ⇒ pamato hematoloģisko ceļu

Significant Similarity Among the Placental and Oral Microbiome



Bray-Curtis: measure of dissimilarity 0,1 (genus level projection); held true with Jaccard & Kulczynski

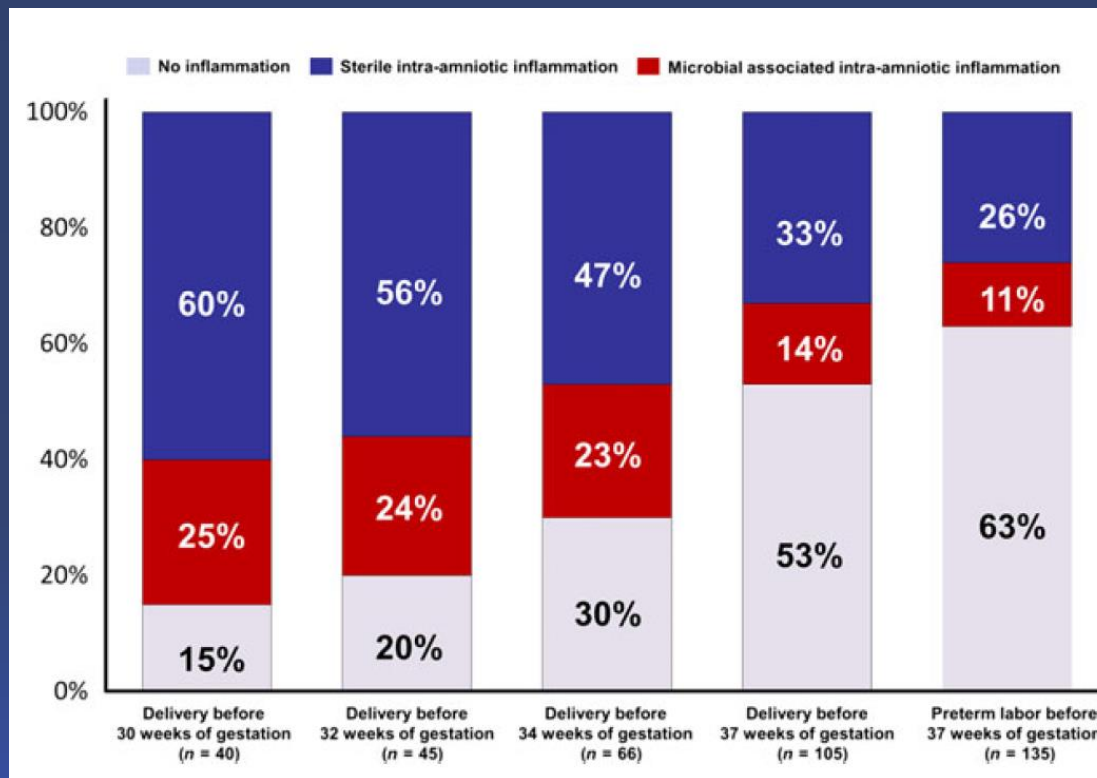
Infekcija

- 30% intraamniotiska infekcija nokļūst augļa asinsritē izraisot augļa multiorgānu bojājumus, kā arī risku paliekošām komplikācijām
- Mātei – PDz kā aizsargmehānisms, auglim – lai stimulētu plaušu nobriešanu
- Tikai dažām grūtniecēm attīstās intraamniotiska infekcija, lielākajai daļai - ne

Infekcija

- Lai arī mātes-augļa vidi tradicionāli uzskata par sterilu, baktērijas un vīrusi konstatēti deciduālajos audos I un II trimestrī
- Baktēriju klātbūtne iznestu grūtniecību placentās liek domāt, ka ar baktērijām vien nepietiek PDz izraisīšanai
- Neseni pētījumi liek domāt, ka intraamniāls iekaisums, kas izraisa PDz, rodas bez ievērojamas mikroorganismu klātbūtnes, t.i. sterils intraamniāls iekaisums

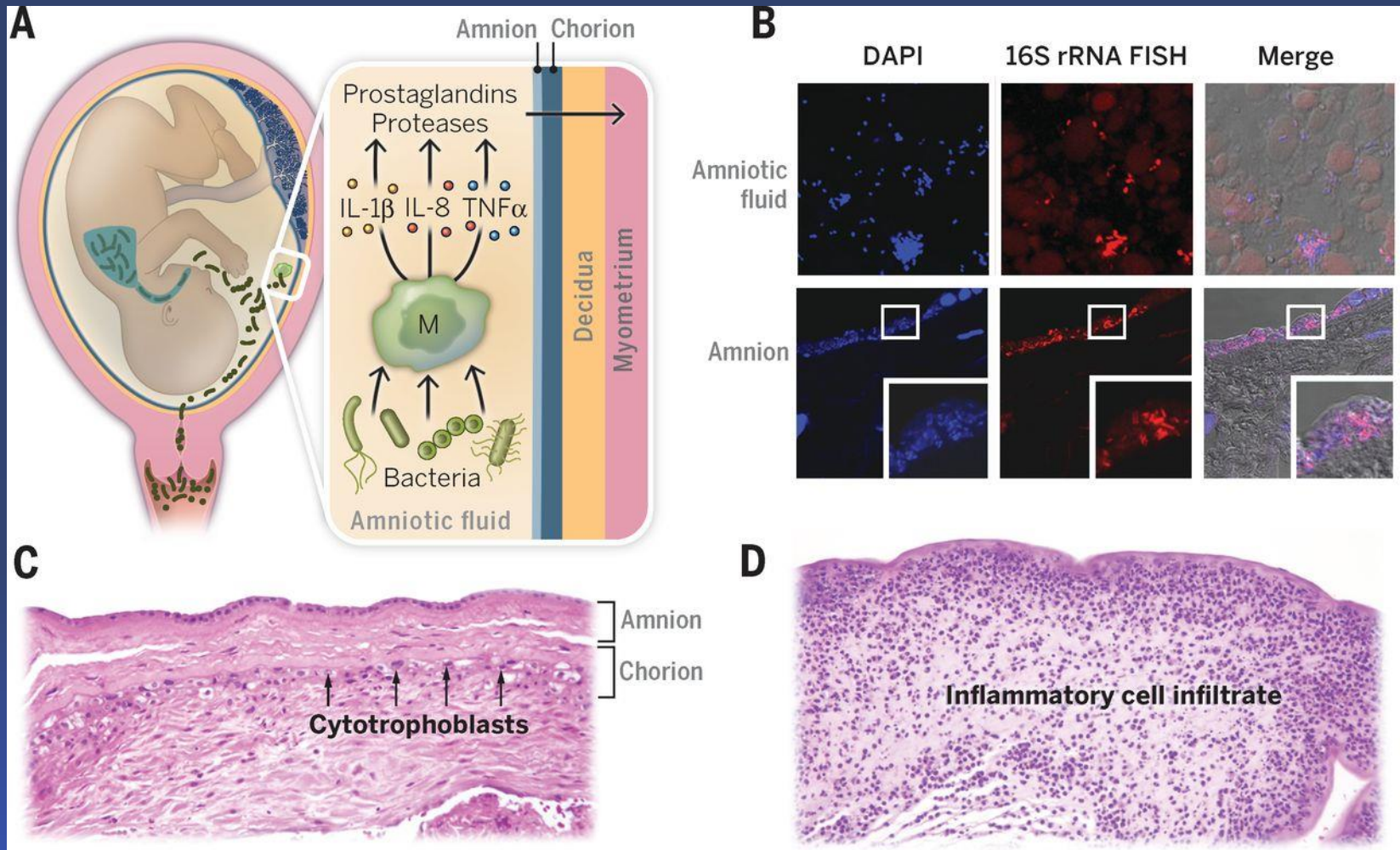
Sterils iekaisums atkarībā no grūtniecības laika



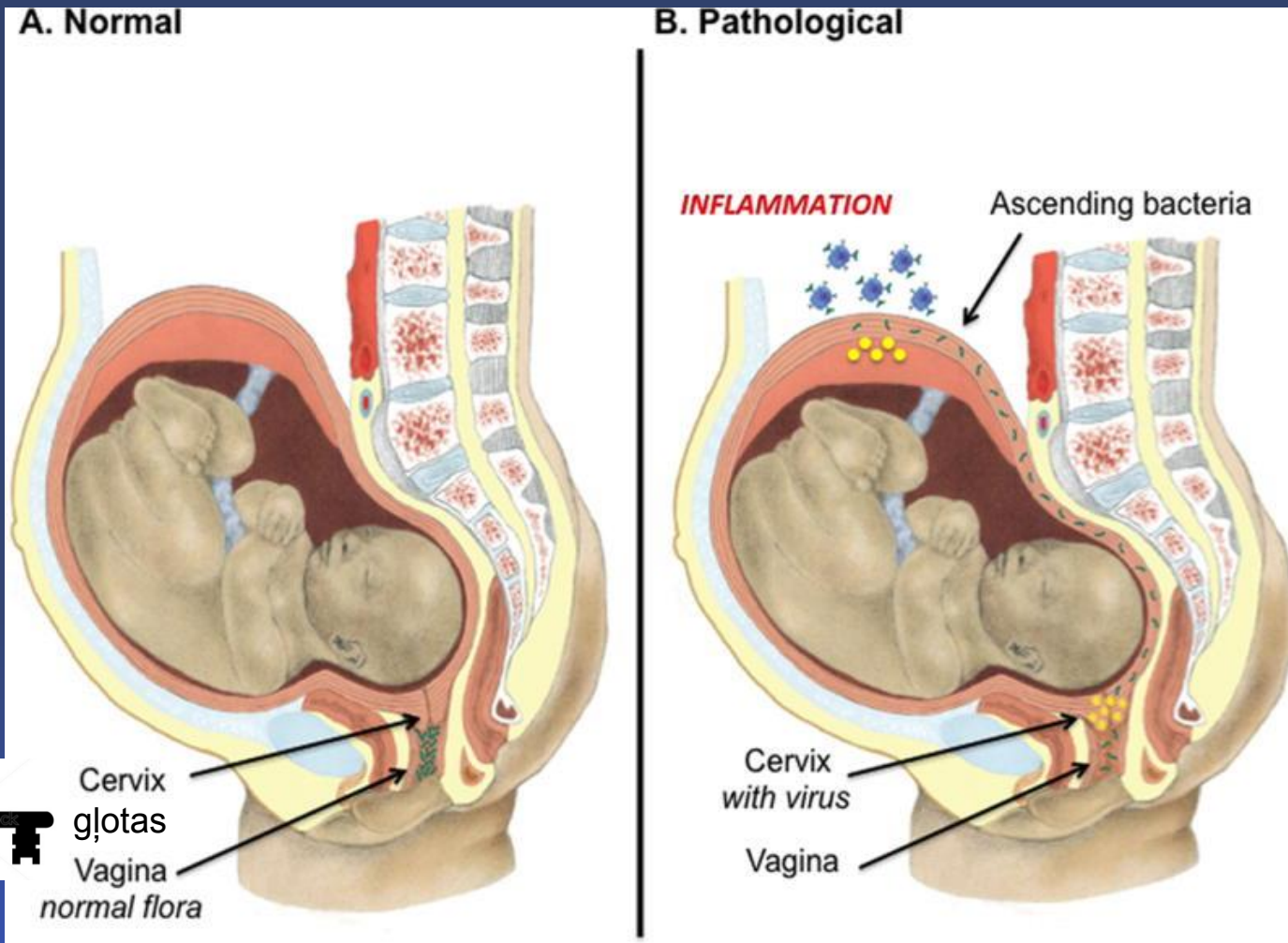
Intrauterīnas infekcijas prevalence

II trimestris	0,4%
Priekšlaicīgas dzemdības	12%
Pirmslaika PAŪN	30%
Laicīgas dzemdības	18%
Laicīga PAŪN	30%
Dzemes kakla insuficiences	50%

Mechanisms of **microbial-induced preterm labor**. (A) Bacteria from the lower genital tract gain access to the amniotic cavity and stimulate the production of chemokines (IL-8 and CCL2) and cytokines (IL-1 α and TNF- α), as well as other inflammatory mediators (prostaglandins and reactive oxygen radicals) and proteases.



PDz polimikrobu etiologija

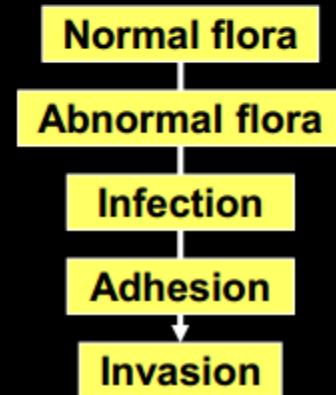


Genetics of PTB: Susceptibility & Exposure

Host Response: Gene-environmental interaction

Susceptibility and exposure		
BV status	Gene variation	Effect
+	-	None
-	+	None
+	+	SPTL and PTB

Host response to sepsis[†]



Gene-environmental interaction*		
	PTB risk	95% CI
BV only	3.3	1.8–5.9
TNF- α only	2.7	1.7–4.5
BV and TNF- α	10.1	4.4–23.5

Inflammatory response (genetically determined)

Hyper

Appropriate

Hypo

Tissue damage

Over-whelming infection

Morbidity/mortality BPD/PVL/CP

Recovery and repair

Morbidity/mortality

*Macones GA, et al. AJOG 2004; 190:1504–1508; [†]Adapted from Romero R, et al. AJOG 2004; 190:1509–1519.

Infekciju skrīnings (NICE, dec. 2014)

1.8.1 Asymptomatic bacteriuria

- 1.8.1.1 New Women should be offered routine screening for asymptomatic bacteriuria by midstream urine culture early in pregnancy. Identification and treatment of asymptomatic bacteriuria reduces the risk of pyelonephritis.

1.8.2 Asymptomatic bacterial vaginosis

- 1.8.2.1 Pregnant women should not be offered routine screening for bacterial vaginosis because the evidence suggests that the identification and treatment of asymptomatic bacterial vaginosis does not lower the risk of preterm birth and other adverse reproductive outcomes.

1.8.3 Chlamydia trachomatis

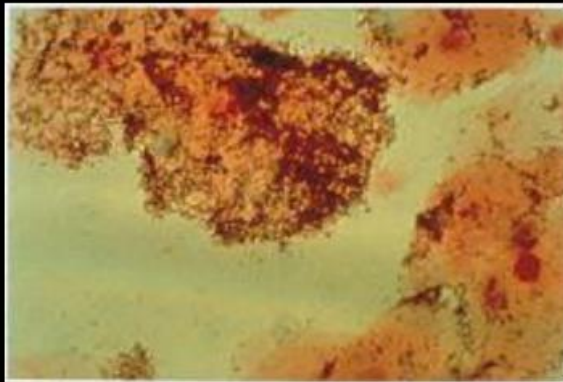
- 1.8.3.1 **New** At the booking appointment, healthcare professionals should inform pregnant women younger than 25 years about the high prevalence of chlamydia infection in their age group, and give details of their local National Chlamydia Screening Programme.
- 1.8.3.2 New Chlamydia screening should not be offered as part of routine antenatal care.

Management of Infection Screening

Positive urine Gram stain	Ampicillin Trimethropin-Sulfamethoxazole
GBS	Penicillin Follow ACOG/AAP guidelines
Chlamydia trachomatis	Erythromycin 500mg po q6h x 7d Amoxicillin 500mg po q8h x 3d Azithromycin 1 gram dose
Neisseria gonorrhoeae	CDC guidelines
Bacterial vaginosis	hx preterm birth = treat No hx of preterm birth = no treatment Consider amniocentesis
Trichomonas vaginalis	???

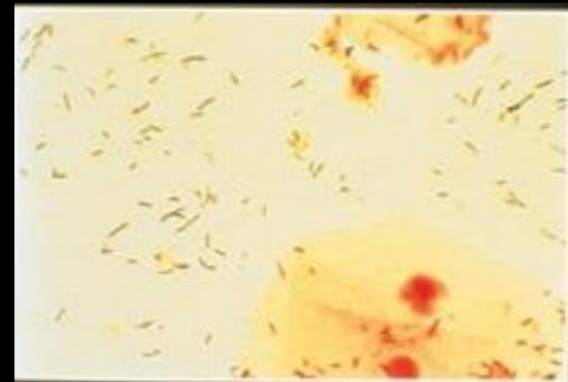
Infekcijas profilakse - antibiotiķi

Late Miscarriage (<24w) and Early PTB (<34w) According to Grade of Vaginal Flora before 16 weeks



16.7%

16 weeks



3.4%

Odds ratio = 5.35 (2.73 – 10.5)

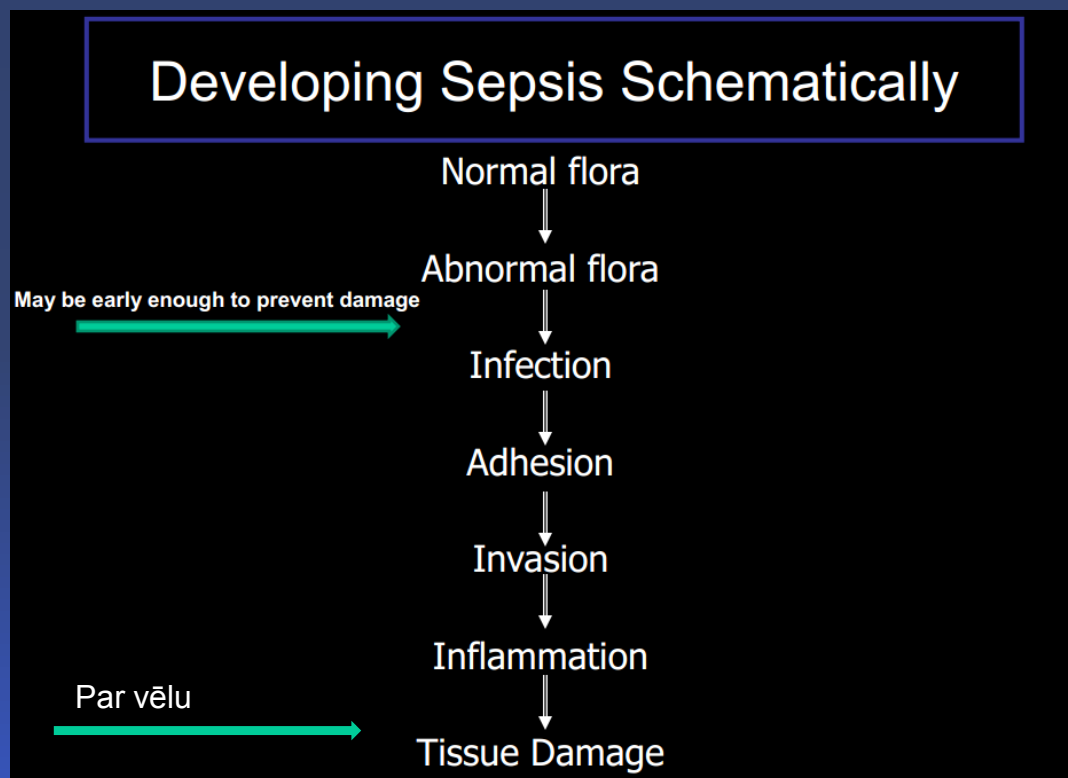
Relative risk = 3.12 (2.23 – 4.37)

P-value = 0.000001

Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D et al, BMJ, 1994

Veiksmīga antibakteriālā profilakse

- Aktīva pret organismiem, kas raksturīgi patoloģiskai maksts florai
- Lietota grūtniecēm, kurām ir augsts PDz risks
- Lietota agrīni, pirms parādās neatgriezeniskas pazīmes



Aktīvi pret BV vai BV organismiem

- Eritromicīns:
 - Nerekomendē BV ārstēšanai ASV Slimību profilakses un kontroles centrs (CDC)
- Amoksiklāvs:
 - Nerekomendē BV ārstēšanai
- CDC rekomendācijas BV ārstēšanai:
 - Metronidazols
 - Klindamicīns

Kam, kad un ko lietot?

- Kādu antibiotiķi?
 - Klindamicīnu
- Kurām grūtniecēm?
 - Tām, kurām pierādīta patoloģiska maksts mikroflora
- Kurā grūtniecības laikā infekcijas un audu bojājuma profilaksei?
 - <22. grūtniecības nedēļai

Ievērojami samazina vēlīnu spontānu abortu (80%) un priekšlaicīgu dzemdību (40%) risku

Tomēr...

- Maz zināms, kā rodas infekcija PDz
- Zināms, ka BGS pigmentam ir loma hemolītiskajā un citolītiskajā aktivitātē, kas stimulē infekcijas ascendēšanu
- Baktērijas un vīrusi atrasti I un II trimestra deciduālajos audos
 - Placentas mikrobioms un mātes/augļa imūnā atbildes reakcija?
- Ekstrauterīnas infekcijas arī var būt saistītas ar PDz (malārija, pielonefrīts, pneimonija)



Šobrīd nav efektīvas metodes
intraamniālas infekcijas profilaksei

Terapija jaundzimušā iznākuma uzlabošanai

- Steroīdi
- Magnija sulfāts



KORTIKOSTEROĪDI



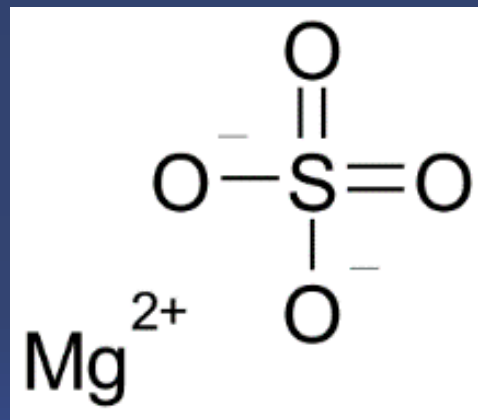
Antenatāli KS

- Viens KS kurss 24^{+0} – 34^{+6} grūtniecības nedēļās (arī daudzaugļu gr.) (A)
 - Nopietnākie pierādījumi 26^{+0} – 34^{+6} gr.n.
 - Plāna ķeizargriezianam – līdz 38^{+6} gr.n.
- KS uzsākšana 23^{+0} – 23^{+6} grūtniecības nedēļās, ja ir augsts priekšlaicīgu dzemdību risks (C)
- KS ir visefektīvākie RDS samazināšanai bērniem, kas dzimuši 24 stundas līdz 7 dienas pēc pēdējās devas saņemšanas (A)
 - KS vislabāk samazina jaundzimušo mirstību pirmajās 24 stundās, tādēļ rekomendē lietot, ja dzemdības sākas šajā laikā (A)
 - Jaundzimušo mirstība samazinās arī tad, ja dzemdības notiek ātrāk kā 24 stundas pēc pirmās devas saņemšanas (A)

Antenatāli KS

- Cukura diabēts nav kontraindikācija antenatālai KS nozīmēšanai (D)
 - Varētu būt nepieciešams papildus insulīns un stingrāka monitorēšana (D)
- Ja ir aizdomas par IUAA, rekomendē KS 24⁺⁰ – 35⁺⁶ grūtniecības nedēļās (C)
- Lieto betametazonu – 12mg 2 devas vai deksametazonu – 6mg 4 devas (A)
 - Tā kā kopējā deva abiem medikamentiem ir 24mg 24-48 stundu laikā, pieļaujami arī citi dozēšanas režīmi
- Nerekomendē devu atkārtot (A)
 - Varētu apsvērt vienu «glābšanas» devu, ja 1x deva bijusi <26 grūtniecības nedēļās (✓)

MAGNIJA SULFĀTS



MgSO₄ pētījumi

Table 1. Inclusion Criteria, Treatment Regimens, and Concurrent Tocolysis of Large Trials

Study	Total Number of Participants	Inclusions	Dose	Duration	Death and Cerebral Palsy	Death	Cerebral Palsy
Crowther	1,255	Less than 30 weeks of gestation; likely delivery within 24 hours	4 g load 1 g/hr	Up to 24 hours	RR, 0.83; 95% CI, 0.66–1.03	RR, 0.83; 95% CI, 0.64–1.09	RR, 0.83; 95% CI, 0.54–1.27
Marret	688	Less than 33 weeks of gestation	4 g load only	Loading dose only	OR, 0.80; 95% CI, 0.58–1.10	OR, 0.85; 95% CI, 0.55–1.32	OR, 0.70; 95% CI, 0.41–1.19
Rouse	2,241	24–31 weeks of gestation; at high risk of spontaneous birth	6 g load 2 g/hr	Up to 12 hours; treatment resumed when delivery imminent	RR, 0.97; 95% CI, 0.77–1.23	RR, 1.12; 95% CI, 0.85–1.47	RR, 0.55; 95% CI, 0.32–0.95

CI, confidence interval; RR, relative risk; OR, odds ratio.

1.7 Magnesium Sulphate infusion (MgSO₄) should be given in cases of preterm labour at < 32 weeks

EBCOG 2014

MgSO₄ rekomendācijas

- Grūtniecēm ar izteiktiem PDz draudiem ≤31+6 gr. ned. (I-A)
- Uzsākot terapiju, jāpārtrauc tokolītiķi (III-A)
- MgSO₄ jāpārtrauc, ja vairs nepastāv PDz draudi, maksimālais ilgums – 24 stundas (II-2B)
- 4g IV bolus deva 30 min. laikā, tad – 1g/stundā līdz bērna piedzimšanai (II-2B)
- Ja plāno izraisīt dzemdības, ideāli – uzsākt 4 stundas pirms dzemdībām ar iepriekš minēto devu (II-2B)
- Dodot MgSO₄ nepieciešama pastāvīga augļa monitorēšana (III-A)

MgSO₄ ievade

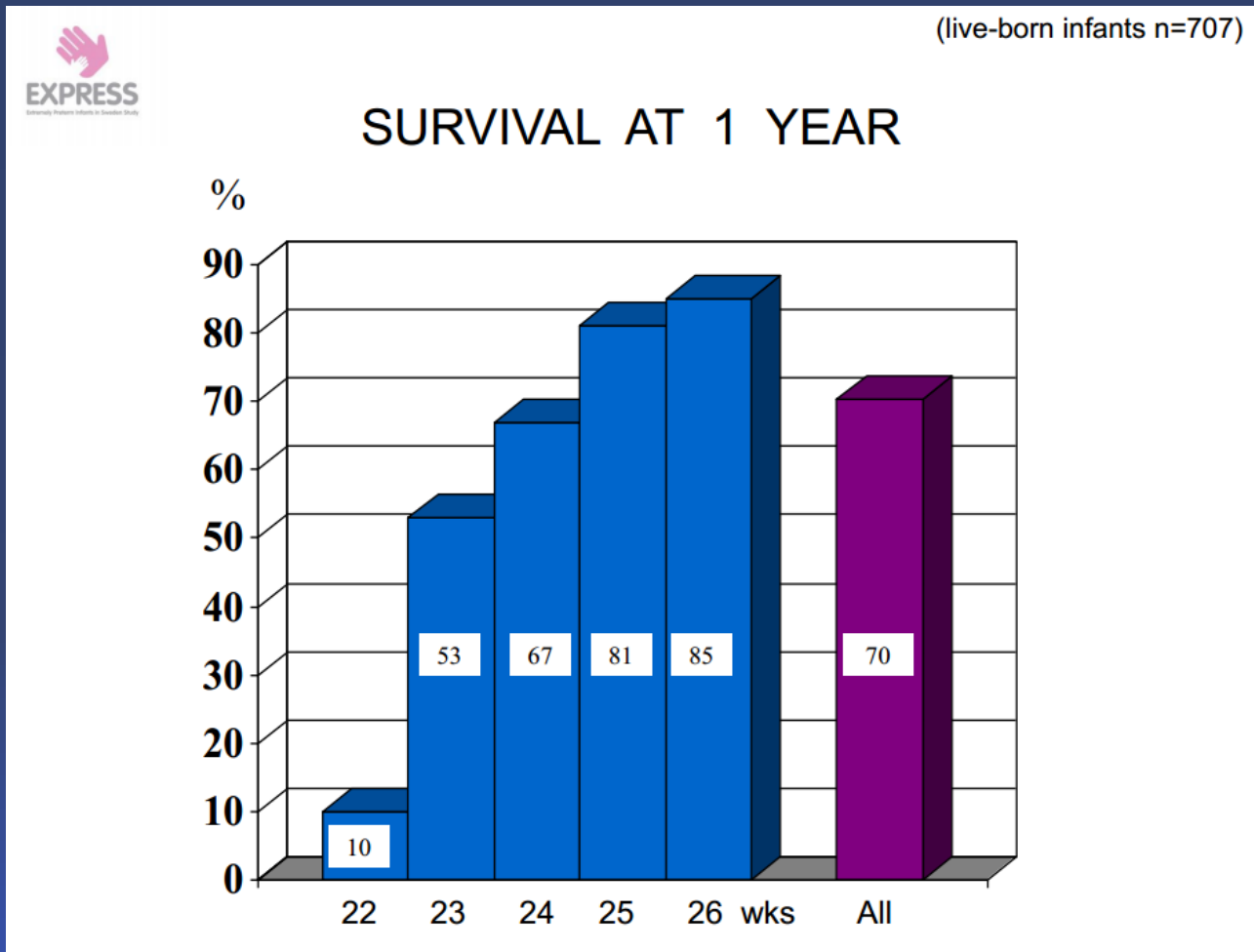
ievades veids un devas:

1. **Sākuma deva (bolus) – 4 g MgSO₄ i/v 30 minūšu laikā**
(16 ml 25%-250mg/ml MgSO₄ atšķaida līdz 50 ml ar S.NaCl 0,9%, ievada ar perfuzoru 99(100)ml/h)
2. **Uzturošā deva – 1 g MgSO₄ i/v stundā līdz bērna piedzimšanai** vai ne ilgāk kā 24 stundas
(10 ml 25%-250mg/ml MgSO₄ atšķaida līdz 50 ml ar S.NaCl 0,9%, ievada ar perfuzoru 20 ml/h)

JAUNDZIMUŠĀ PROBLĒMAS



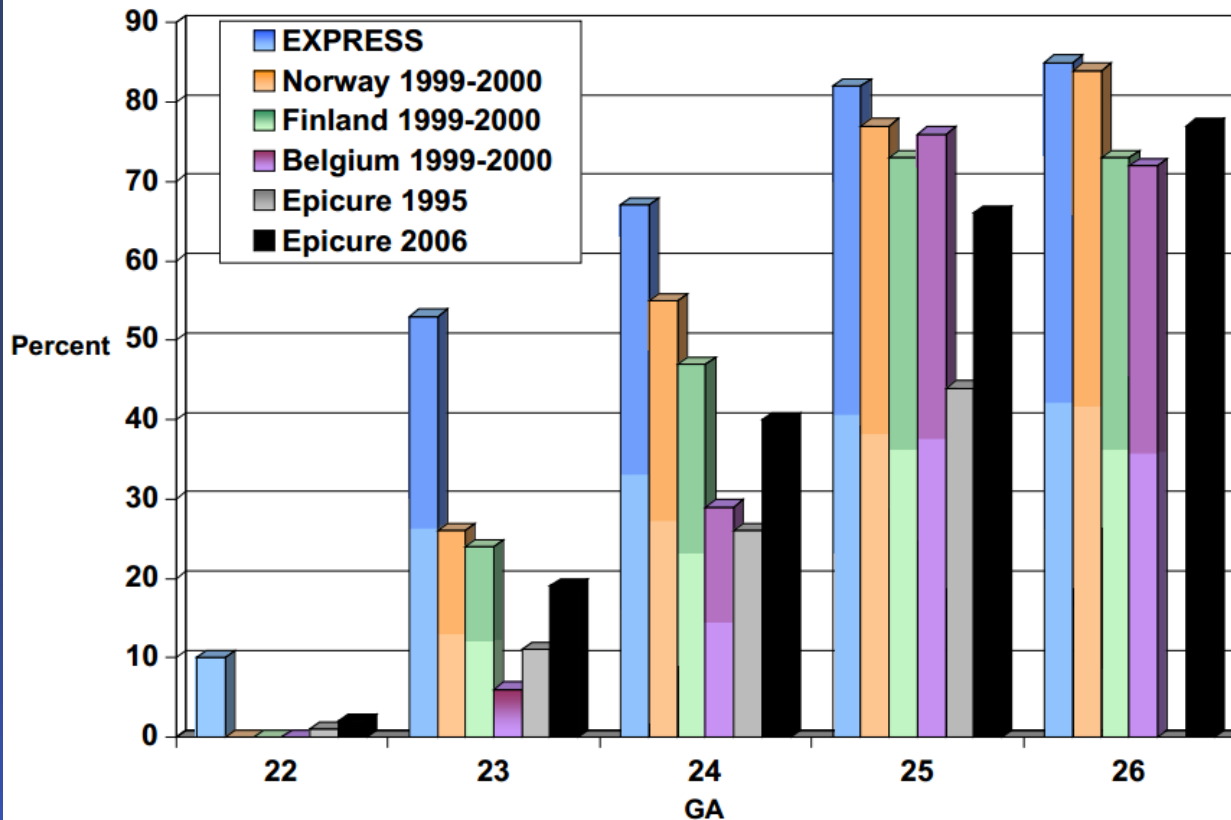
Extremely Preterm Infants in Sweden (EXPRESS) 2005-2007



Dzīvi dzimušie < 27 gr. ned.

Extremely Preterm Infants in Sweden (EXPRESS) 2005-2007

Survival in Sweden 2004-07 vs recent national studies

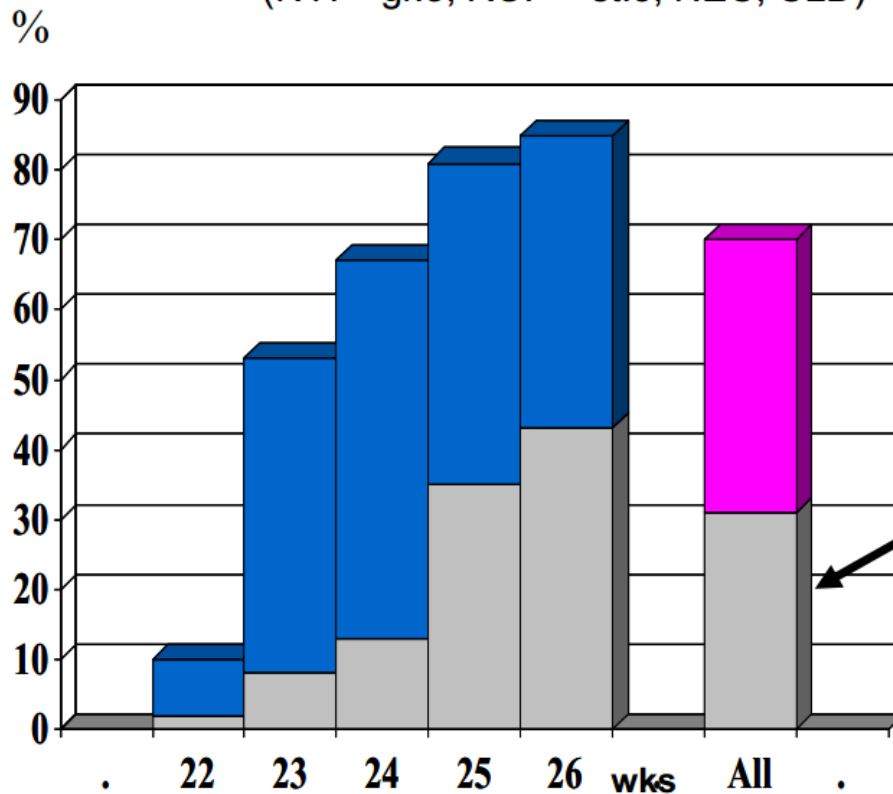


Extremely Preterm Infants in Sweden (EXPRESS) 2005-2007



SURVIVAL WITHOUT MAJOR MORBIDITY

(IVH \geq gr.3, ROP \geq st.3, NEC, CLD)



No major neonatal morbidity at 1 year:

43 % of survivors

PDz sekas

- Agrīnās:
 - Mirstība
 - Ievērojami palielināts risks salīdzinot ar iznestiem bērniem (16x augstāks 28-31 ned. dzimušiem)
 - Saslimstība:
 - Akūta respiratora, GI, imunoloģiska un CNS patoloģija
 - Ievērojamas ekonomiskas izmaksas un emocionālas problēmas
- Vēlīnās:
 - Neiroloģiskās attīstības traucējumi
 - Plaušu darbības traucējumi
 - Metabolais un kardiovaskulārais risks
 - Samazināta ilgtermiņa dzīvotspēja un reprodukcija

DZEMDĪBU ATRISINĀŠANA



- Daži pētījumi apgalvo, ka KĢ operācija sevišķi neiznēstiem jaundzimušajiem samazina mirstības un IVH rādītāju. Tas galvenokārt attiecas un jaundzimušajiem līdz 28 gr. ned., IUAA un augļiem iegurņa priekšguļā
- Tomēr pierādījumi nav pietiekami pārliecinoši, lai visiem rekomendētu **rutīnu** KĢ šajā populācijā, sevišķi ņemot vērā iespējamus sarežģījumus mātei saistītus ar KĢ tūlīt un nākamajā grūtniecībā.

Augļa iegurņa priekšguļa

Implications for practice

Given that very few women have been recruited to trials of planned immediate caesarean section versus planned vaginal delivery for preterm birth, and that the quality of the trials conducted is generally unclear, we recommend that firm conclusions regarding the relative merits of planned immediate caesarean section versus planned vaginal delivery should not be drawn from this evidence to guide practice for preterm births.

Cochrane database, 2013

Routine caesarean section for the delivery of preterm breech presentation should not be advised.



RCOG, Guideline No 20b, 2006

SECINĀJUMS

Spontānas priekšlaicīgas dzemdības varēsīm samazināt tad, kad pilnībā izpratīsim un spēsim kontrolēt priekšlaicīgu dzemdību sindromu

PALDIES PAR UZMANĪBU!

