

Protodiastolinės įkarpos svarba prognozuojant nepalankią nėštumo baigtį

Daiva Simanavičiūtė

Kauno medicinos universiteto klinikų Akušerijos ir ginekologijos klinika

Raktažodžiai: hipertenzija, nėštumas, kraujotaka, protodiastolinė įkarpa.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti protodiastolinių įkarpų ir gilios protodiastolinės įkarpos, matomų gimdos arterijos doplerogramose, svarbą prognozuojant nepalankią nėštumo baigtį.

Tyrimo metodai. Klinikinis tyrimas atliktas Kauno medicinos universiteto klinikų Akušerijos ir ginekologijos klinikoje. Ištirta 231 nėščioji, kuriai buvo diagnozuota lėtinė nėščiųjų hipertenzija bei preeklampsija, ir 229 sveikos nėščiosios. Palygintas protodiastolinės įkarpos radimo dažnis sveikoms nėščiosioms ir sergančioms hipertenzija. Nustatytas vienos pusės gimdos arterijos ir abiejų pusių gimdos arterijų protodiastolinės įkarpos ir gilios protodiastolinės įkarpos radimo jautrumas ir specifiškumas prognozuojant nepalankią nėštumo baigtį.

Rezultatai. Protodiastolinės įkarpos radimo abiejose gimdos arterijose jautrumas, prognozuojant įvairias nepalankias nėštumo baigtis, yra 64,5–70,6 proc., specifiškumas – 71,9–79,7 proc. Vienos pusės gimdos arterijos protodiastolinės įkarpos jautrumas – 78–90 proc., specifiškumas – 50–58 proc. Gilios protodiastolinės įkarpos radimo jautrumas – 20–29,4 proc., specifiškumas – 91–95,2 proc.

Išvados. Protodiastolinių įkarpų radimas abiejų pusių gimdos arterijų doplerogramoje yra jautrus sergančiųjų hipertenzija nepalankių nėštumo baigčių prognostinis kriterijus. Gilios protodiastolinės įkarpos radimas yra specifiškesnis, bet mažiau jautrus negu abiejų pusių gimdos arterijų protodiastolinių įkarpų radimas. Vienos pusės gimdos arterijos protodiastolinės įkarpos radimas yra jautrus, bet mažai specifiškas nepalankių nėštumo baigčių prognostinis kriterijus.

Išvadas

Su preeklampsija susijęs perinatalinis mirtingumas (1, 2) bei sergamumas yra penkis kartus didesnis. Ypač nepalanki nėštumo baigtis yra tais atvejais, kuomet preeklampsija pasireiškia lėtine hipertenzija sergančiai nėščiajai, kuomet prieš nėštumą buvusius patologinius mechanizmus dar sustiprina nėštumo patologiniai pokyčiai (3). Lėtine hipertenzija serga iki 5 proc. reprodukcinio amžiaus moterų, šios ligos dažnis įvairiose šalyse skirtingas (4). Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos 2000 m. registro duomenimis, Lietuvoje nėštumo sąlygota hipertenzija serga apie 7 proc., preeklampsija – 2 proc. nėščiųjų.

Preeklampsija kaip ir lėtinė nėštumo komplikauta hipertenzija susijusi su tokiomis nepalankiomis nėštumo baigtimis, kaip priešlaikinis gimdymas, vaisiaus augimo sulėtėjimas, vaisiaus žūtis gimdoje, placentos atšoka ir gimdymo užbaigimas cezario pjūviu (5). Labai svarbu parinkti optimalų sergančiųjų gimdymo laiką, nes iki šiol nėra veiksmingesnio gydymo. Tai labai aktualu priešlaikinio gimdymo atveju, nes sergančiųjų hipertenzija svarbiausios aukšto perinatalinio mirtin-

gumo priežastys yra sulėtėjęs vaisiaus augimas ir neišnešiojimas. Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, gimdos arterijos kraujotakos pokyčiai (padidėjęs arterijų sienelių pasipriešinimas ir protodiastolinės įkarpos radimas) yra nepalankios nėštumo baigties žymenys. Kai kurie tyrėjai net nurodė, kad abiejų pusių gimdos arterijos kamieno protodiastolinių įkarpų radimas yra geresnis nepalankios nėštumo baigties prognostinis kriterijus negu aukšti gimdos arterijų pasipriešinimo indeksai (6–8). Labai nedaug atlikta klinikinių tyrimų, įvertinusių gilios protodiastolinės įkarpos prognozinę svarbą hipertenzija sergančioms nėščiosioms (7).

Besikeičiančio slėgio banga, sukelta kylančiosios aortos dalies sienelės išsitiesimo, kurį sukelia kairiojo skilvelio susitraukimas sistolės metu, plinta toliau aortos sienele ir perduodama aortos šakoms, t. y. bendrajai ir vidinei klubo arterijoms, o jomis – gimdos arterijoms. Nėščios moters gimdos arterijose ši kraujagyslės sienelės reakcija, t. y. diastolės pradžioje trumpam susiaurėjantis kraujagyslės spindis ir sumažėjantis kraujo tėkmės greitis, doplerio spektrogramoje matomas kaip protodiastolinė įkarpa. Per pirmuosius nėštumo mėne-

sius, vykstant trofoblasto išsiskverbimui į spiralines arterijas (9,10), gimdos arterijos ir jos šakų kraujo tėkmė tampa greitesnė, sumažėja jų sienelių pasipriešinimas kraujo tėkmei, nes spiralinės arterijos dėl pakitusios sienelės struktūros praranda gebą reaguoti susitraukimu į vazokonstriktinių medžiagų ir kitų veiksmų poveikį. Vėliausiai iki 26 nėštumo savaitės protodiastolinės įkarpos normalaus nėštumo metu išnyksta iš gimdos arterijos spektrogramos, t. y. gimdos arterija nustoja susitraukimu reaguoti į diastolės pradžioje staiga sumažėjusį slėgį (6, 8, 11–16). Viena dabar pripažintų preeklampsijos patogenezės teorijų teigia, kad būtent nepakankamas trofoblasto išsiskverbimas į spiralines arterijas sutrikdo nėštumui būtiną šių kraujagyslių dilataciją (17). Taigi protodiastolinė įkarpa – tai fenomenas, rodantis nenormalią gimdos arterijos sienelės reakciją (18). Doplerometrinis tyrimas yra neinvazinis, taikant šį tyrimą galima nustatyti gimdos ir vaisiaus kraujagyslių būklę ir įvertinti, ar yra vazokonstrikcija, t. y. ar padidėjęs periferinis kraujagyslių pasipriešinimas, ar pakitusi gimdos arterijų sienelės reakcija į besikeičiančio slėgio bangą.

Šio klinikinio tyrimo tikslas – įvertinti protodiastolinių įkarpų ir giles protodiastolinės įkarpos, matomų gimdos arterijos doplerogramose, svarbą nepalankiai nėštumo baigčiai prognozuoti.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Šis atvejo-kontrolės tyrimas atliktas 2000 m. birželio – 2002 m. gegužės mėn. Kauno medicinos universiteto klinikų Akušerijos ir ginekologijos klinikoje. Visos pacientės, gydytos Kauno medicinos universiteto klinikų akušerijos skyriuose, kurioms buvo diagnozuota lėtinė ar nėščiųjų hipertenzija bei preeklampsija, sudarė tiriamąją grupę. Esant indikacijų, dalis šių moterų buvo tiriamos hospitalizavus pakartotinai arba tirtos ambulatoriškai. Statistiškai analizuoti naujausių tyrimų duomenys. Kontrolinė grupė – sveikos nėščiosios atsitiktinai atrinktos iš Kauno medicinos universiteto klinikų Konsultacinės moterų konsultacijos pacientų, siųstų ultragarsinio ištyrimo.

Tiriamosios grupės pacienčių atrankos kriterijai: 1) diagnozuota lėtinė arba nėščiųjų hipertenzija bei preeklampsija; 2) nėštumo trukmė – 26 nėštumo savaitės arba daugiau; 3) vienvaisis nėštumas; 4) nėščioji sutinka dalyvauti tyrime.

Kontrolinės grupės pacienčių atrankos kriterijai: 1) nėščioji neserga hipertenzija; 2) nėštumo trukmė – 26 nėštumo savaitės arba daugiau; 3) vienvaisis nėštumas; 4) nėščioji sutinka dalyvauti tyrime.

Tiriamosios grupės pacienčių neįtraukimo į tyrimą kriterijai: aktyvi gimdymo veikla; nutekėję vaisiaus

vandenys; eklampsija, kraujavimas ir kitos nėščiosios gyvybei pavojingos būklės, kuomet reikia skubiai užbaigti nėštumą; chromosominės vaisiaus anomalijos.

Kontrolinės grupės pacienčių neįtraukimo į tyrimą kriterijai: ligos ir būklės, galinčios turėti įtakos gimdos ir vaisiaus kraujotakai (pregestacinis cukrinis diabetas, raudonoji vilkligė, ūminis ar paūmėjęs pielonefritas, virusinė infekcija, aktyvus priešlaikinis gimdymas, rėzus sensibilizacija, neaiškos kilmės karščiavimas), placentos pirmėiga; nutekėję vaisiaus vandenys; aktyvi gimdymo veikla; chromosominės ir struktūrinės vaisiaus anomalijos; vaisiaus augimo sulėtėjimas.

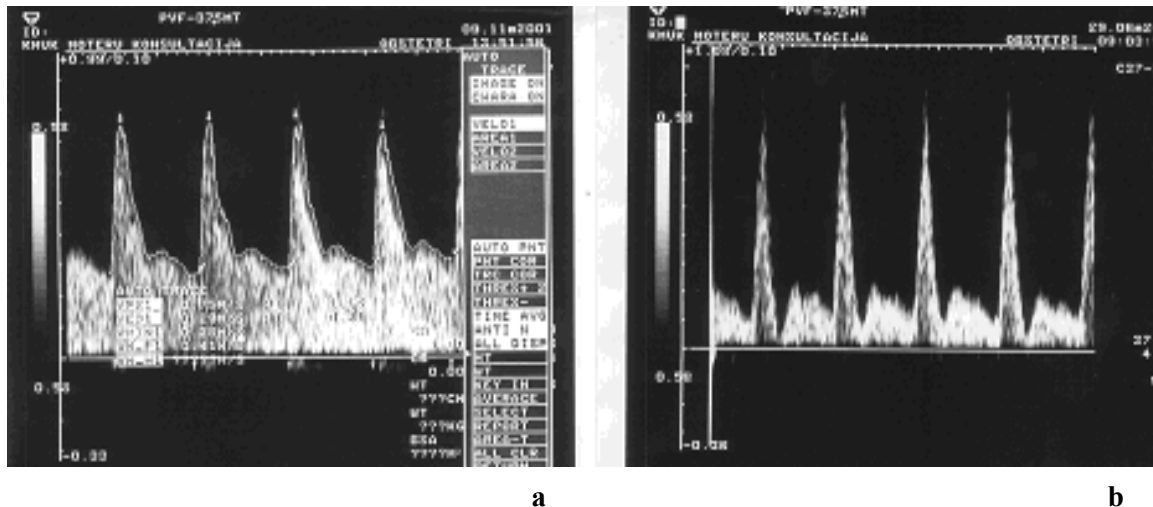
Visoms tyrime dalyvavusioms nėščiosioms atlikta ultragarsinė fetometrija, spalvotąja ir pulsine doplerometrija ištirta abiejų gimdos arterijų kraujotaka. Gydytojai buvo informuojami apie tyrimų duomenis. Visos tiriamosios grupės moterys gimdė Kauno medicinos universiteto klinikose. 35 kontrolinės grupės moterys gimdė kitose Lietuvos ligoninėse. Po gimdymo iš medicininės dokumentacijos sužinota ir registruota tyrimo anketoje nėštumo baigtis (nėštumo trukmė gimdymo metu, gimdymo užbaigimo būdas, indikacijos cezario pjūviui ar vakuume ekstrakcijai) ir naujagimio būklę apibūdinantys kriterijai (įvertinimai pagal Apgar, gydymas naujagimių reanimacijoje ir jo trukmė, patologiniai neurologiniai simptomai).

Hipertenzijos diagnozė. Nėščiųjų hipertenzija, lengva ir sunki preeklampsija bei lėtinė hipertenzija diagnozuota remiantis tarptautine ligų klasifikacija ir International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) 1988 m. kriterijais, šiuo metu taikomais ir Lietuvoje (19).

Nėštumo baigtis ir naujagimio komplikacijos. Indikacijų cezario pjūviui, susijusių su blogėjančia nėščiosios ir vaisiaus būkle, grupei priskiriama sunki preeklampsija, ūminė ir lėtinė progresuojanti vaisiaus hipoksija. Mažo pagal gestacijos trukmę svorio naujagimiais buvo vadinami mažesni už 10-tąjį procentilį (pagal procentilines Lietuvos naujagimių svorio lenteles) naujagimiai.

Ultragarsinė aparatūra ir kraujotakos tyrimo metodai. Doplerometrija buvo atliekama „TOSHIBA ECCOCCE SSA-340“ aparatu naudojant 3,7 Mhz konusinį daviklį. Kraujotaka buvo tiriamą naudojant spalvotąją ir pulsinių bangų doplerometriją („Duplex“ sistema). Naudotas 100 mW/cm² triukšmo filtras. Pulsinių doplerio bangų vartų dydis buvo parenkamas pagal tiriamosios kraujagyslės skersmenį.

Pakitusi kraujotaka nustatoma tais atvejais, kuomet gimdos arterijos spektrogramoje buvo rasta protodiastolinė įkarpa (pav.). I^o įkarpa nustatoma tais atvejais, kuomet kraujo tėkmės greitis ankstyvosios diastolės



Pav. Protodiastolinė įkarpa (abiejuose paveiksluose matoma protodiastolinė įkarpa)

- a) ankstyvos diastolės kraujo tėkmė mažiau kaip du kartus lėtesnė už maksimalią diastolinę kraujo tėkmę;
b) ankstyvos diastolės kraujo tėkmė daugiau kaip du kartus lėtesnė už maksimalią diastolinę kraujo tėkmę.

metu buvo daugiau kaip dukart lėtesnis negu maksimalus diastolės greitis, o II^o (gili) protodiastolinė įkarpa nustatoma tais atvejais, kuomet ankstyvosios diastolės kraujo tėkmės greitis buvo mažiau negu dukart lėtesnis už maksimalų diastolinį greitį. Apskaičiuoti mažiausiai trijų spektrogramos bangų indeksų vidurkiai: maksimalaus sistolinio ir minimalaus diastolinio kraujo tėkmės greičio santykis bei pulsacijos (maksimalaus sistolinio ir minimalaus diastolinio greičių skirtumo santykis su maksimaliu sistoliniu greičiu) ir rezistentiškumo indeksai (RI) (maksimalaus sistolinio ir minimalaus diastolinio greičių skirtumo santykis su vidutiniu kraujo tėkmės greičiu).

Gimdos arterijos kraujotaka buvo matuojama pagrindiniame kamiene, kiek galima arčiau (ne toliau 1 cm) išorinės klubo arterijos ir gimdos arterijos optinio susikirtimo taško, prieš lankinių arterijų atsišakojimą. Klubo ir gimdos arterijos taip pat buvo atpažįstamos, o gimdos arterija nuo lankinių arterijų buvo atskiriama pagal būdingą doplerio spektro kreivę.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS programos 10 versiją. Parametrinių kriterijų vidurkiai lyginti naudojant Stjudento (t) testą ir vienos krypties variacinę analizę. Neparametriniai kriterijai lyginti naudojant chi kvadrato (χ^2) kriterijų. Skirtumai reikšmingi, kai $p < 0,05$. Doplerometrinių kriterijų ir diagnozės bei nėštumo baigčių ryšys nustatytas įvertinus Pearsono koreliacijos koeficientą. Apskaičiuotas tyrimų jautrumas ir specifiskumas. Imties tūris apskaičiuotas planuojant 80 proc. statistinę jėgą ir 5 proc. statistinio reikšmingumo laipsnį atsižvelgiant į kitose šalyse atliktus tyrimus.

Tyrimo protokolą patvirtintas Kauno medicinos

universiteto Nepriklausomos etikos komisijos 2000 m. birželio 20 d. (protokolo Nr. 24/200). Prieš pradėdant tyrimą, pacientės supažindintos su tyrimo tikslu bei galimybe atsisakyti dalyvauti tyrime bet kuriuo momentu. Gautas visų nėščiųjų rašytinis sutikimas dalyvauti tyrime.

Tyrimė dalyvavo 484 moterys. Iš viso atlikti 588 ultragarsiniai tyrimai. Iš tyrimo išbrauktos 25 moterys (0,5 proc.), kuomet nepavyko sužinoti nėštumo baigties ir penkios sveikos nėščiosios, pagimdžiusios mažo svorio naujagimius. Baigus klinikinį tyrimą, paaiškėjo, kad iš 460 tyrimė iki galo dalyvavusiųjų 229 buvo kontrolinės grupės moterys, tiriamojoje grupėje buvo 231 nėščioji: 80 hipertenzija sergančių nėščiųjų, 27 sergančių lengva ir 33 sunkia preeklampsija, 55 iš jų sergančių pirmine ir 10 antrine hipertenzija, kuri nesikomplicavo nėščiųjų hipertenzija, 26 sergančių pirmine nėštumo komplikacija hipertenzija.

Rezultatai

Kontrolinės ir visų tiriamosios grupės moterų nėštumo trukmė tyrimo metu nesiskyrė (tiriamosios grupės – 36,51 savaitės, vidurkis 95 proc. pasikliautinas intervalas – 36,30–36,72 savaitės, o kontrolinės grupės – 36,47 savaitės, vidurkis 95 proc. pasikliautinas intervalas – 36,27–36,67 savaitės), taip pat reikšmingai nesiskyrė kontrolinės ir tiriamosios grupės nėščiųjų pasiskirstymas pagal nėštumo trukmę. Tačiau sunkios preeklampsijos ir lėtinės hipertenzijos, kurios komplikavosi sunkia preeklampsija, atvejais vidutinė nėštumo trukmė tyrimo metu buvo reikšmingai trumpesnė negu kontrolinės grupės moterų (1 lentelė). Tai nesunku paaiškinti ankstyva sunkios preeklampsijos pradžia ir

1 lentelė. Kontrolinės ir tiriamosios grupės moterų charakteristika

Diagnozė	Amžius (metai)*	Nėštumo trukmė tyrimo metu (savaitės)*
Sveikos	27,92 (27,16–28,68)	36,47 (36,07–36,86)
<i>H. gravidarum</i>	29,05 (27,38–30,72)	37,61 ** (37,16–38,07)
<i>H. primaria</i>	31,15 ** (29,58–32,71)	36,82 (35,86–37,77)
<i>Preeclampsia levis</i>	24,59 ** (22,26–26,93)	36,59 (35,36–37,82)
<i>Preeclampsia gravis</i>	27,76 (25,46–30,05)	33,97 ** (32,96–34,97)
Lėtinė, nėštumo komplikauta hipertenzija	30,46 (27,17–34,26)	35,58 (34,11–37,08)
Iš viso	28,42 (27,82–29,02)	36,49 (36,2–36,77)

* – vidurkis ir pasikliautinis intervalas.

** – vidurkis reikšmingai skiriasi nuo sveikų nėščiųjų amžiaus ar nėštumo trukmės vidurkio.

būtinybe anksti sužadinti priešlaikinį gimdymą arba daryti cezario pjūvį. Moterys, sergančios pirmine hipertenzija, buvo reikšmingai vyresnės, o sergančios lengva preeklampsija reikšmingai jaunesnės negu kontrolinės grupės moterys.

Protodiastolinės įkarpos gimdos arterijų doplerio spektrogramose svarba. Dažniausiai protodiastolinė įkarpa (PI) rasta sunkios preeklampsijos atvejais. Bent viena PI, neatsižvelgiant į jos gylį, rasta 26 iš 33 (78,8 proc.) sunkia preeklampsija sergančių nėščiųjų. Antroje vietoje pagal PI dažnį buvo lėtinė nėštumo komplikauta hipertenzija sergančiųjų grupė – 18 iš 26 tirtų nėščiųjų (69,2 proc.), trečioje – lengva preeklampsija sergančiosios – 15 iš 27 tirtųjų (55,5 proc.). Abiejų gimdos arterijų PI taip pat dažniausiai nustatytos sunkių preeklampsijų atvejais – 19 iš 33 tirtųjų (57,6 proc.) bei sergančiosioms lengva preeklampsija – 11 iš 27 tirtųjų (40,7 proc.). Devynioms kontrolinės grupės moterims nustatyta abiejų gimdos arterijų PI (3,7 proc.), 52 – bent viena PI (21,4 proc.), tai yra dažniau negu kas penktai sveikai nėščiajai. Minėti skirtumai statistškai reikšmingi, kai $p < 0,001$.

Gili PI rasta tik 23 moterims, 6 iš 26 tirtųjų (23,1 proc.), sergančių lėtine nėštumo komplikauta hipertenzija, 6 iš 33 tirtųjų (18,2 proc.), sergančių sunkia preeklampsija ir 5 iš 27 tirtųjų (18,5 proc.), sergančių lengva preeklampsija. Gili PI nustatyta tik vienai (0,4 proc.) kontrolinės grupės moteriai.

Lyginant PI radimo įtaką hipertenzija sergančių nėščiųjų perinatalinėms baigtims, paaiškėjo, kad jos radimas ir vienoje, ir abiejose gimdos arterijose reikšmingai didina mažo gestacinio svorio naujagimio gimimo, naujagimio gydymo intensyvaus stebėjimo skyriuje, gimdymo užbaigimo cezario pjūviu bei mažų įvertinimų pagal Apgar po 1 ir 5 min. dažnį. Jei PI gimdos arterijose nebuvo, tai mažesni už 10-ąjį svorio

procentilį naujagimiai gimė tik 3,6 proc., jei PI buvo vienoje gimdos arterijoje – 16 proc., jei abiejose gimdos arterijose – net 40 proc. (kai PI rasta bent vienoje iš gimdos arterijų, mažo svorio naujagimio gimimo šansų santykis (ŠS) buvo 10,79; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 3,69–31,53). Intensyvios terapijos skyriuje gydyta 4,5 proc. naujagimių, kurių motinoms nerasta PI, 8,9 proc. naujagimių, kurių motinoms rasta PI vienoje gimdos arterijoje, 36,9 proc. naujagimių, kurių motinoms rasta PI abiejose gimdos arterijose (radus bent vieną PI, gydymo intensyviosios terapijos skyriuje ŠS buvo 6,62; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,46–17,81). Dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos gimdymas cezario pjūviu buvo užbaigtas atitinkamai – 11,8, 28,6 ir 53,8 proc. nėštumų (skirtumas reikšmingas tarp grupių, kuomet PI nerasta ir kuomet ji buvo abiejose arterijose, $p = 0,012$). Cezario pjūvio, atlikto dėl vaisiaus hipoksijos arba sunkios preeklampsijos, radus PI abiejose gimdos arterijose, ŠS = 6,28; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,24–17,57. Mažiau kaip 5 balais pagal Apgar po 1 min. įvertintų naujagimių dažnis svyravo nuo 4,5 proc., kuomet PI nerasta, iki 20,0 proc., kuomet ji rasta abiejose gimdos arterijose ($p < 0,001$; radus bent vieną PI, ŠS – 3,67; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 1,31–10,25). Skirtumas tarp mažesnių kaip 7 balų pagal Apgar po 5 min. dažnio dar didesnis, 3,6 proc. ir 30,8 proc., atitinkamai (ŠS – 7,7; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,6–22,8, $p < 0,0001$).

Reikšmingų skirtumų tarp visų grupių (kuomet PI nerasta, kuomet ji rasta vienoje ar abiejose gimdos arterijose) nustatyta lyginant nėštumo trukmės gimdymo metu bei naujagimių svorio vidurkį (2 lentelė). Palyginus naujagimio Apgar balų vidurkį po 1 min. bei naujagimio ūgį, paaiškėjo, kad skirtumas tarp nėščiųjų, kurioms PI nerasta, ir nėščiųjų, kurioms PI rasta vienoje

2 lentelė. Protodiastolinės įkarpos radimo svarba hipertenzija sergančių moterų nėštumo baigčiai

Charakteristika	Protodiastolinė įkarpa	Nėščiujų skaičius	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Vidurkio 95 proc. pasikliautinis intervalas		p
					apatinė riba	viršutinė riba	
Nėštumo trukmė gimdymo metu	nėra	110	39,11	1,76	38,78	39,44	0,012*
	vienoje pusėje	56	37,96	3,03	37,15	38,77	<0,0001**
	abipus	65	35,12	3,74	34,20	36,05	<0,0001***
	iš viso	231	37,71	3,22	37,29	38,13	
Naujagimio gimimo svoris	nėra	110	3530,16	585,17	3419,58	3640,75	<0,0001*
	vienoje pusėje	56	3080,32	864,92	2848,69	3311,95	<0,0001**
	abipus	65	2195,85	836,26	1988,63	2403,06	<0,0001***
	iš viso	231	3045,65	923,27	2925,96	3165,34	
Gydymo NITS trukmė	nėra	110	2,491	13,214	–,006	4,988	0,772*
	vienoje pusėje	56	1,911	7,581	–,119	3,941	0,053**
	abipus	65	6,231	13,432	2,902	9,559	0,051***
	iš viso	231	3,403	12,243	1,815	4,990	

* – skirtumas tarp grupių, kuomet nėra protodiastolinės bangos ir kuomet ji randama vienos gimdos arterijos spektrogramoje. ** – skirtumas tarp grupių, kuomet protodiastolinė įkarpa randama vienoje ir abiejose gimdos arterijų spektrogramose. *** – skirtumas tarp grupių, kuomet protodiastolinės bangos nėra ir kuomet ji randama abiejose gimdos arterijų spektrogramose.

gimdos arterijoje, yra statistiškai nereikšmingas. Tačiau nėščiųjų, kurioms PĮ rastas abiejose gimdos arterijose, balų vidurkiai reikšmingai skyrėsi ir nuo tų, kurioms PĮ nerasta, ir nuo tų, kurioms PĮ rasta vienoje gimdos arterijoje. Naujagimio Apgar balų po 5 min. vidurkio skirtumas nustatytas tik lyginant hipertenzija sergančias, kurioms PĮ nerasta, su tomis, kurioms PĮ rasta abiejose gimdos arterijose. Nėščiųjų, kurioms buvo rasta abiejų gimdos arterijų PĮ, vidutinę gydymo naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje (NITS) trukmę skyrėsi nuo kitų nereikšmingai, tačiau šis skirtumas buvo labai artimas reikšmingam ($p=0,051$). Dėl to, palyginus tiriamosios ir kontrolinės grupių gydymo NITS rezultatus, šis skirtumas jau tapo statistiškai reikšmingu ($p=0,01$), tačiau gydymo NITS trukmė nesiskyrė tarp moterų, kurioms PĮ nerasta, ir tų, kurioms rasta PĮ tik vienoje gimdos arterijoje. Vaisiaus vandenų indeksas reikšmingai nesiskyrė nė vienoje grupėje.

Nustatyta reikšmingų abiejų gimdos arterijų pulsa-cinio bei rezistentiškumo indeksų, maksimalaus sistolinio ir minimalaus diastolinio greičio santykio (A/B) bei placentinės ir neplacentinės pusės indeksų vidurkių skirtumų hipertenzija sergančiųjų grupėse, kuomet PĮ rasta vienoje ar abiejose gimdos arterijose ir kuomet PĮ nerasta. Vienintelė išimtis – neplacentinės gimdos arterijos A/B santykis. Šio indekso vidurkis nesiskyrė tarp nėščiųjų, kurioms PĮ nerasta, ir tų, kurioms PĮ rasta tik vienoje gimdos arterijoje. Turint galvoje tai,

kad didėjant nėštumo trukmei, gimdos arterijos pasipriešinimo indeksų vidurkiai yra skirtingi, nuspręsta palyginti standartizuotus, kitaip vadinamus Z koeficientus (standartizuotas koeficientas rodo keliomis standartinėmis vidurkio paklaidomis tiriamasis vidutinis dydis skiriasi nuo kontrolinės grupės vidurkio, apskaičiuoto atsižvelgiant į nėštumo trukmę). Standartizuotų koeficientų palyginimas patvirtino visus anksčiau išvardytus statistiškai reikšmingus skirtumus.

Trečios lentelės duomenimis, protodiastolinės bangos (neatsižvelgiant į jos gylį) jautrumas, prognozuojant nepalankias nėštumo baigtis, yra gana didelis: svyruoja nuo 35 proc. prognozuojant gimdymo užbaigimą cezario pjūviu dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos iki 70,6 proc. prognozuojant naujagimio gydymą NITS, tačiau tyrimo specifiškumas mažokas – 72,4–79,6 proc. Specifiškumas žymiai padidėja išskiriant gilią protodiastolinę įkarpą.

Vienos pusės protodiastolinės įkarpos jautrumas prognozuojant įvairias nepalankias perinatalines baigtis yra didelis (89,7 proc. prognozuojant mažo svorio pagal gestacinį amžių naujagimio gimimą, 79,4 proc. – naujagimio gydymą NITS ir cezario pjūvį dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos, 87,1 proc. – mažesnius kaip 7 įverčius pagal Apgar po 5 min., 78,3 proc. – mažesnius kaip 5 įverčius pagal Apgar po 1 min.). Tačiau šio tyrimo specifiškumas labai mažas – svyruoja nuo 50,5 iki 58,1 proc.

3 lentelė. Protodiastolinės įkarpos radimo abiejose gimdos arterijose jautrumas, specifiskumas, teigiama ir neigiama prognostinė vertė

Charakteristika	p	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	TPV (proc.)	NPV (proc.)	Šansų santykis (95 proc. PI)
Gydymas NITS	<0,001	70,6	79,2	36,9	94	9,13 (4,04–20,61)
Pagal gestacinį amžių mažo svorio naujagimis	<0,001	66,7	79,7	40	92,2	7,85 (3,7–16,66)
Įvertis pagal Apgar po 1 min <5	0,002	56,5	75	20	94	3,9 (1,61–9,42)
Įvertis pagal Apgar po 5 min. <7	<0,001	64,5	77,4	30,8	93,3	6,22 (2,78–13,95)
Gimdymas užbaigtas cezario pjūviu dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos	<0,001	66,7	71,9	47,2	85,1	6,28 (2,24–17,57)

Gili PĮ turėjo didelės įtakos perinatalinei baigčiai (4 lentelė). Radus gilią PĮ, mažo gestacinio svorio naujagimio gimimo dažnis hipertenzija sergančiųjų grupėje padidėjo nuo 14,4 iki 40,9 proc. ($p=0,004$), ŠS pagimdyti mažo gestacinio svorio naujagimių, kuomet rasta gili protodiastolinė įkarpa, buvo lygus 4,13; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 1,62–10,51. Naujagimių gydymas NITS padažnėjo nuo 11,5 iki 45,5 proc. ($p<0,0001$, ŠS=6,42; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,51–16,46). Įvertintų mažiau kaip 7 balais pagal Apgar po 5 min. naujagimių, radus gilią PĮ hipertenzija sergančiosioms, dažnis padidėjo nuo 10,6 iki 40,9 proc. ($p<0,001$, ŠS=5,85; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,25–15,26). Dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos gimdymas cezario pjūviu buvo baigiamas 23,9 proc. hipertenzija sergančiųjų, kurioms gili PĮ nerasta, ir 63,6 proc. tų, kurioms doplerometrijos metu rasta gili PĮ (šis skirtumas nereikšmingas, kai $p=0,065$, bet artimas statistinio reikšmingumo ribai).

Palyginus įverčių pagal Apgar vidurkius po 1 ir po 5 min., naujagimio svorio ir ūgio bei nėštumo trukmės gimdymo metu vidurkių, nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp hipertenzija sergančiųjų, kurioms rasta gili protodiastolinė įkarpa, ir tų, kurioms jos nerasta. Nenustatyta reikšmingo skirtumo lyginant vidutinę gydymo NITS trukmę, tačiau tai gali būti susiję su per mažu tiriamųjų skaičiumi šiam skirtumui nustatyti. Lyginant kartu tiriamosios ir kontrolinės grupės nėščiųjų, kurioms rasta arba nerasta gili PĮ, vidutinę gydymo NITS trukmę, nustatytas reikšmingas skirtumas ($p=0,046$).

Nustatytas reikšmingas ryšys tarp vidutinių abiejų gimdos arterijų, taip pat atskirai placentinės ir nepla-

centinės pusės gimdos arterijų pasipriešinimo indeksų ir gilių protodiastolinės įkarpos radimo gimdos arterijų doplerio spektrogramose.

Gilios protodiastolinės įkarpos jautrumas, prognozuojant nepalankias perinatalines baigtis, yra kiek mažesnis, tačiau specifiskumas žymiai didesnis (svyruoja nuo 91 proc. prognozuojant neurologinius sutrikimus naujagimiams iki 94,3 proc. prognozuojant mažesnius kaip 7 įverčius pagal Apgar po 1 min.) negu nediferencijuotų pagal gylį abiejose gimdos arterijose randamų protodiastolinių įkarpų. Gili protodiastolinė įkarpa rodo sutrikusią gimdos arterijos sienelės reakciją į besikeičiantį slėgį.

Rezultatų aptarimas

Normalaus nėštumo metu vyksta reikšmingi moters kraujotakos pokyčiai. Sumažėja kraujagyslių pasipriešinimas, vyrauja ryški vazodilatacija. Medicinos literatūroje yra labai mažai duomenų apie galimus struktūrinius moters arterijų sienelės pokyčius nėštumo metu, kaip galimą vieną hemodinaminių adaptacijos mechanizmų, leidžiančių išnykti protodiastolinei bangai iš gimdos arterijos doplerio spektrogramų. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, nėštumo metu žiurkių didžiųjų arterijų sienelėje labai padaugėja aktino, kuris yra pagrindinis raumeninių ląstelių baltymas, bei sumažėja kraujagyslės sienelės standumas (20). Taip pat aprašyta struktūrinių nekontraktilinių arterijų sienelės matrikso baltymų pokyčių pelėms. Taigi gali būti, kad moters arterijų sienelėse taip pat atsiranda struktūrinių pokyčių, padedančių prisitaikyti prie nėštumo metu padidėjusio cirkuliuojančio kraujo tūrio.

Protodiastolinės įkarpos radimo svarbą preeklampsija sergančioms moterims tyrinėjo kelios autorių

4 lentelė. Gilios protodiastolinės įkarpos radimo svarba perinatalinėms baigtims

Charakteristika	Gili protodias- tolinė įkarpa	Tirtųjų skaičius	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Standartinė paklaida	p
Nėštumo trukmė gimdymo metu	nėra yra	209 22	38,11 33,91	2,84 4,17	0,20 0,89	0,000
Įvertis pagal Apgar po 1 min.	nėra yra	209 22	7,73 6,64	1,59 2,38	0,11 0,51	0,046
Įvertis pagal Apgar po 5 min.	nėra yra	208 22	8,56 7,45	1,15 2,11	8,00E-02 0,45	0,024
Gydymo NITS trukmė	nėra yra	209 22	3,086 6,409	12,383 10,604	0,857 2,261	0,180 (SN)
Naujagimio gimimo svoris	nėra yra	209 22	3157,07 1987,23	858,41 860,47	59,38 183,45	0,000

5 lentelė. Gilios protodiastolinės įkarpos radimo jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognostinė vertė

Charakteristika	p	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	TPV (proc.)	NPV (proc.)	Šansų santykis (95 proc. PI)
Gydymas NITS	<0,0001	29,4	93,9	45,5	88,5	6,42 (2,51–16,46)
Pagal gestacinį amžių mažo svorio naujagimius	0,004	23,1	93,2	40,9	85,6	4,13 (1,62–10,51)
Įvertis pagal Apgar po 1 min. <5	0,249 (SN)	17,4	91,3	18,1	90,9	2,92 (0,69–7,24)
Įvertis pagal Apgar po 5 min. <7	<0,001	29	93,5	40,9	89,4	5,85 (2,25–15,26)
Gimdyvas užbaigtas cezario pjūviu dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos	0,0011	20,2	95,2	61,9	76,1	5,17 (2,02–13,18)

grupės (21–25). I. Thaler ir bendraautorai dar išskyrė ir sistolinę įkarpa, randamą ant nusileidžiančiojo sistolės nuolydžio gimdos arterijos doplerio spektro-gramoje (25). Autoriai nurodė, kad sistolinė įkarpa randama rečiau negu protodiastolinė, bet gimdos arterijos pasipriešinimo kraujo tėkmei indeksai tais atvejais būna dar didesni. Be to, ši banga būdinga sunkia preeklampsijos forma sergančioms nėščiosioms. Šių autorių duomenimis, nesant protodiastolinės įkarpos, padidėjęs gimdos arterijų pasipriešinimas nepablogina perinatalinių baigčių. Kauno medicinos universiteto klinikose atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, didesnis kaip 95-tas procentilis gimdos arterijos RI buvo susijęs su nepalankių perinatalinių baigčių bendruoju dažniu, naujagimių gydymo NITS ir gimdymo iki 32 savaitės dažniu tik tais atvejais, kuomet buvo rasta bent viena protodiastolinė įkarpa (neskelbti duomenys).

Kai protodiastolinės įkarpos rastos abiejose gimdos arterijose, aukštas vidutinis gimdos arterijų RI buvo reikšmingai susijęs su mažo pagal gestacinį amžių naujagimio gimimo, naujagimių gydymo NITS, gimdymo iki 32 nėštumo savaitės, mažų įverčių pagal Apgar po 5 min. dažniu ir bendruoju nepalankių perinatalinių baigčių dažniu. Pažymėtina, kad tokių moterų, kurioms buvo padidėjęs vidutinis gimdos arterijų RI, bet nebuvo protodiastolinės įkarpos, buvo nedaug (tik 8 moterims RI buvo didesnis negu 95-tas procentilis, kuomet nerasta protodiastolinės įkarpos nė vienoje gimdos arterijoje; 23 moterims buvo padidėjęs RI, kuomet buvo rasta viena protodiastolinė įkarpa).

Y. W. Park ir bendraautorai, ištyrę 2321 nėščiąją po 28 nėštumo savaitės, nustatė, kad, esant normaliai nėštumo eigai, 3,27 proc. moterų randama protodiastolinė įkarpa (24). Tačiau, palyginus tolesnę nėštumo

eigą, paaiškėjo, kad protodiastolinių įkarpų grupėje gimdymo metu buvo reikšmingai trumpesnė vidutinė nėštumo trukmė ir reikšmingai mažesnis naujagimio gimimo svoris; šios grupės moterys reikšmingai dažniau pagimdė mažo svorio pagal gestacinį amžių naujagimius, gimdymas dažniau buvo užbaigiamas cezario pjūviu, atliekamu dėl vaisiaus hipoksijos, reikšmingai dažniau pasireiškė nėščiųjų hipertenzija arba preeklampsija. Šie autoriai kaip ir I. Thaler (25) pastebėjo, kad, esant normaliam gimdos arterijos A/B ir protodiastolinei įkarpai, vidutinė nėštumo trukmė buvo trumpesnė, o naujagimio gimimo svoris reikšmingai mažesnis negu pakitusio A/B indekso grupės moterims, jei PĮ nerasta. Šių autorių nustatyto tyrimo jautrumo ir specifiškumo negalima lyginti su mūsų tyrimu, nes Kauno medicinos universiteto klinikose atliktoje studijoje tyrimo jautrumas ir specifiškumas buvo nustatomas hipertenzija sergančiųjų grupėje. Y. Park ir bendraautoriai tyrė nėščiąsias, kurių nėštumo eiga iki tyrimo buvo normali.

A. Fleisher ir bendraautoriai, ištyrę 71 hipertenzija sergančią nėščiąją, patvirtino, kad gimdos arterijos A/B indeksas didesnis negu 2,6 esant protodiastolinei įkarpai, susijęs su vaisiaus žuvimo gimdoje, priešlaikinio gimdymo, vaisiaus augimo sulėtėjimo ir preeklampsijos dažniu (23). Nurodoma preeklampsijos ir nepalankių nėštumo baigčių teigiama prognostinė vertė – 86 proc. yra didesnė negu apskaičiuota šio tyrimo metu.

K. van Asselt ir bendraautoriai (26) palygino protodiastolinių įkarpų ir padidėjusio gimdos arterijos PI jautrumą prognozuojant gimdymo užbaigimą cezario pjūviu arba replėmis. Jų tyrimo duomenimis, padidėjusio PI jautrumas yra šiek tiek didesnis (71 proc.) negu abiejų pusių protodiastolinės įkarpos atveju (68 proc.) ir reikšmingai didesnis negu vienos pusės protodiastolinės įkarpos atveju (52 proc.). Prognozuojant mažo pagal gestacinį amžių naujagimio gimimą, tyrimų jautrumas buvo atitinkamai – 50, 42 ir 32 proc. Radus vienos pusės protodiastolinę įkarpą, mažų pagal gestaciją naujagimių gimė 8 kartus, o radus abiejų pusių PĮ – 10 kartų daugiau. Abiejų gimdos arterijų PĮ grupės moterims 4–5 kartus dažniau buvo daromas cezario pjūvis, o naujagimiai gydyti NITS. Šie duomenys panašūs į mūsų tyrimo. Radus abiejų gimdos arterijų PĮ, Kauno medicinos universiteto klinikose atlikto tyrimo duomenimis, naujagimio gydymo NITS šansų santykis yra 9,13; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 4,04–20,61, mažo gestacinio svorio naujagimio gimimo ŠS – 7,85; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 3,7–16,6, cezario pjūvio dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos ŠS – 6,28; 95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,24–17,57. Mūsų tyrimo (priešingai negu K.

van Asselt tyrimo) duomenimis, yra reikšmingas ryšys lyginant naujagimių įvertinimus pagal Apgar po 1 ir po 5 minučių.

Nedaug atlikta klinikinių tyrimų, išskiriančių gilią ir negilią protodiastolinę įkarpą. B. Bromley su bendraautoriais išskyrė I ir II laipsnio protodiastolinę įkarpą, tirdamas nėščiąsias nuo ketvirtąjį nėštumo mėnesio (7). Pasireiškus preeklampsijai, gilių protodiastolinių įkarpų radimo svarbą nagrinėjo B. Haddad su bendraautoriais (27). Mes rėmėmės tokia pačia klasifikacija kaip ir minėti autoriai. B. Haddad ir bendraautorių grupė nustatė, kad, radus gilią protodiastolinę įkarpą nėščiosioms, sergančioms preeklampsija, reikšmingai padažnėja gimdymas iki 32 nėštumo savaitės ir padaugėja NITS gydytų naujagimių bei reikšmingai trumpesnis laikotarpis nuo pacientės atvykimo į stacionarą iki gimdymo (27). Tą patvirtina ir Kauno medicinos universiteto klinikose atlikto tyrimo duomenys. Mūsų tyrimo duomenimis, radus gilią protodiastolinę įkarpą, būna reikšmingai trumpesnė nėštumo trukmė ($33,91 \pm 1,6$ savaitės prieš $38,11 \pm 0,4$), įvertio pagal Apgar vidurkis po 1 min. ($6,6 \pm 1,0$ prieš $7,7 \pm 0,2$) ir po 5 min. ($7,4 \pm 0,8$ prieš $8,5 \pm 0,16$), vidutinis naujagimio gimimo svoris ($1987 \pm 366,8$ g prieš $3157 \pm 118,76$) bei ūgis ($44,05 \pm 3,2$ cm prieš $49,93 \pm 0,6$). Taip pat reikšmingai dažniau naujagimiai gydomi NITS (nuo 11,7 iki 52,9 proc.), o gimdymai užbaigiami cezario pjūviu dėl vaisiaus hipoksijos ar sunkios preeklampsijos. Kauno medicinos universiteto klinikose atlikto tyrimo duomenimis, gili protodiastolinė įkarpa rasta 9,6 proc. sergančiųjų hipertenzija ir 19,8 proc. sergančiųjų lengva ar sunkia preeklampsija bei lėtine nėštumo komplikauta hipertenzija. B. Haddad ir bendraautorių tyrimo duomenimis, protodiastolinė įkarpa rasta 23 proc., gili PĮ – 8 proc. sergančiųjų preeklampsija.

Taigi gimdos arterijos doplerio spektrogramoje randama gili protodiastolinė įkarpa yra grėsmingas požymis, rodantis nepalankią nėštumo baigtį. Tokiu atveju reikalingas intensyvesnis vaisiaus būklės stebėjimas. Radus protodiastolinę įkarpą abiejų pusių gimdos arterijose, būtų tikslingas intensyvesnis vaisiaus būklės stebėjimas, nors šis požymis ir nėra labai specifiškas nepalankiai nėštumo baigčiai prognozuoti. Vienos pusės gimdos arterijos I laipsnio protodiastolinė įkarpa rasta kas penktai sveikai nėščiajai. Be to, apskaičiuotas tyrimo specifiškumas, prognozuojant nepalankias perinatalines baigtis, labai mažas, todėl toks gimdos kraujotakos pakitimas negalėtų būti vertinamas kaip vaisiaus ar motinos sveikatai grėsmingas požymis.

Išvados

1. Protodiastolinės įkarpos radimas abiejų pusių

gimdos arterijose yra jautrus sergančiųjų hipertenzija nepalankių nėštumo baigčių prognostinis požymis.

2. Gilios protodiastolinės įkarpos radimas yra specifiškesnis, bet mažiau jautrus negu abiejų pusių, nedi-

ferencijuotų pagal gylį protodiastolinių įkarpų radimas.

3. Vienos pusės protodiastolinės įkarpos radimas yra jautrus, bet mažai specifiškas nepalankių nėštumo baigčių prognostinis požymis.

Early diastolic notch for prognosis of unfavorable pregnancy outcome

Daiva Simanavičiūtė

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania

Key words: hypertension, pregnancy, Doppler, diastolic notch.

Summary. Objective. The appraisal of the sensitivity and the specificity of unilateral and bilateral or severe early diastolic notches for prognosis of unfavorable pregnancy outcomes.

Patients and methods. The clinical study was performed in Kaunas University of Medicine Hospital. Two hundred thirty one patients with pregnant chronic hypertension or pre-eclampsia and 229 healthy pregnant women were involved into the study. The occurrence of early diastolic notch was compared between the groups. The sensitivity and specificity of unilateral and bilateral or severe early diastolic notches for prognosis of unfavorable pregnancy outcome was evaluated.

Results. The sensitivity of bilateral early diastolic notch for prognosis of various unfavorable pregnancy outcomes was 64.5–70.6%, and the specificity was 71.9–79.7%. The sensitivity of unilateral early diastolic notch for prognosis of unfavorable pregnancy outcome was 78–90%, the specificity was 50–58%. The sensitivity of severe diastolic notch was 20–29.4%, and the specificity was 91–95.2%.

Conclusions. The finding of bilateral early diastolic notches in the uterine artery Doppler velocimetry waveforms is a sensitive method for prognosis of unfavorable pregnancy outcomes in hypertensive women. Severe diastolic notch is more specific, but less sensitive method in comparison with bilateral early diastolic notches. The unilateral early diastolic notch has low specificity for prognosis of unfavorable pregnancy outcome.

Correspondence to D. Simanavičiūtė, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania. E-mail: daivsim@hotmail.com

Literatūra

1. Report of Confidential Enquiries into Maternal Death in the United Kingdom 1991–1994. United Kingdom Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department, DHSS Northern Ireland. London: HMSO; 1996.
2. McCowan LM, Buist RG, North RA, et al. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:123-9.
3. ACOG Practice Bulletin, Number 29, Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;100:88-93.
4. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol* 2001;98:85-8.
5. Ferrier C. Management of chr. hypertension. *Obstet Gynecol* 2000;96:849-60.
6. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83.
7. Bromley B, Frigoletto FD, Harlow BL. The role of Doppler velocimetry in the structurally normal second trimester fetus with elevated levels of maternal serum a fetoprotein. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:377-80.
8. Harrington K, Cooper D, Lees C, et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.
9. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-11.
10. Lin S, Shimizu I, Suehara N, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85:760-5.
11. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, et al. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-45.
12. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, et al. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:163-70.
13. Chan FY, Pun TC, Lam C, et al. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry-which criterion performs

- best? *Obstet Gynecol* 1995;85:596-602.
14. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, et al. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.
 15. Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, et al. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:171-8.
 16. Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, et al. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:635-9.
 17. Look YKA. Human implantation. *Cell biology and immunology*. Cambridge; 1995. p. 42, 231.
 18. Talbert DG. Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure mechanisms: a model-based synthesizing approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:261-71.
 19. Šiupšinskas G. Nėščiųjų hipertenzija (nėščiųjų priežiūra stacionare). (Hypertension of pregnant women (care of pregnant women in inpatient facility).) *Lietuvos akušerija ir ginekologija* 2000;2:149-54.
 20. Brodzki J, Lanne T, Stale H, et al. Altered vascular function in healthy normotensive pregnant women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002;109:546-52.
 21. Aristidou A, Van Den Hof MC, Campbell S, et al. Uterine artery Doppler in investigation in pregnancies with raised maternal serum alpha fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:431-5.
 22. Campbell S, Bewley S, Cohen-Overbeek T. Investigation of the uteroplacental circulation by Doppler ultrasound. *Semin Perinatol* 1987;11:362-8.
 23. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-13.
 24. Park YW, Cho JS, Kim HS, et al. The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of the uterine artery. *J Ultrasound Med* 1996;15:47-51.
 25. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992;80:277-82.
 26. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P, et al. Uterine and umbilical artery velocimetry in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:614-9.
 27. Haddad B, Cabrol D, Cynober E, et al. Severe uterine diastolic notch as a prognostic factor in preeclamptic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85:179-83.

Straipsnis gautas 2003 02 17, priimtas 2003 05 14
Received 17 February 2003, accepted 14 May 2003