

Eesti väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisetulem 3 aasta vanuselt

Anne Ormisson^{1,3}, Liis Toome²,
Marja-Liis Mägi³, Ilona Neupokojeva²,
Tatjana Rjabova², Merle Areda³,
Kaur Liivak^{1,3}, Anne Antson³,
Birgit Kaasik² – ¹TÜ lastekliinik, ²Tallinna
Lastehaigla, ³TÜ Kliinikumi lastekliinik

Võtmesõnad: enneaegne laps, väga väike sünnikaal, gestatsiooninädal, tervisetulem

Väga väikese sünnikaaluga enneaegsete elulemus ja tervisetulem on arenenud riikides viimasel kümnendil tunduvalt paranenud. Eestis puudusid seni andmed väga enneaegsete laste tervise hilistulemi kohta. Uuritud 42-st alla 1500-grammise sünnikaaluga enneaegselt lapsest oli 3aastaselt terveid või kergete, ravi mittevajavate funktsionaalsete kõrvalkalletega 61,9%. 1/6-l enneaegsetest esines üks või mitu puuet. Enneaegsete laste kõik kolm kasvumõõtu (kehakaal, pikkus ja peaümbermõõt) olid 3aastaselt statistiliselt tõepäraselt väiksemad kui ajaliselt sündinud samavanustel lastel ($p < 0,0001$). 19%-l enneaegsetest oli suboptimaalne kehakaal.

WHO definitsiooni alusel peetakse enneaegseks vastsündinut, kelle üsasisese elu pikkus on 22–36 gestatsiooninädalat (GN). Väga väikese sünnikaaluga on need vastsündinud, kelle kaal sünnil on < 1500 g. Viimasel aastakümnel on rohkesti uuritud väga väikese sünnikaaluga enneaegsete elulemuse ja tervise paranemise kohta nii

Euroopa kui ka teistes riikides, kuid hilisemate arengu- ja tervisehäirete risk on siiski suur. Kuna mitmed enneaegsusega seotud üsasisese või neonataalse kahjustuse tagajärjed ei ilmne neonataalses eas, peetakse 2aastase (korrigeeritud) vanust lapse arengu ja tervise järelkontrolli alustamise parimaks ajaks, vanuse korrigeerimist obligatoorseks vähemalt 2. eluaasta lõpuni (1). Neonataalse hilistulemi võrdlemiseks on kaks peamist põhjust: 1) see on emade ja laste tervise üks näitaja; 2) olles perinataal- ja neonataalabi näitaja, annab võrdlus infot abi vajalikest muudatustest (2).

Töö eesmärgiks oli esimest korda Eestis selgitada välja väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste areng, tervis ja kasv 3 aasta vanuselt.

UURIMISALUSED JA METOODIKA

Järelkontrollile kutsuti kõik ühe aastaringi jooksul (1999–2000) sündinud väga väikese sünnikaaluga enneaegsed lapsed, kes olid saanud 3aastaseks (kalendaarne vanus). Kõik enneaegsed olid neonataalses eas viibinud ravil TÜ Kliinikumi lastekliinikus või Tallinna Lastehaiglas ning eelnevalt läbinud korduva järelkontrolli.

Lapse tervisliku seisundi ja arengu andmed kanti järelkontrolli protokollis, mis koosnes 17 küsimusest lapse füüsilise, kõne, käitumise, vaimse ja neurosensoorse arengu ning põetud ägedate või krooniliste haiguste kohta pärast esmast haiglaravi neonataalses eas. Arengut hinnati Griffithsi arenguskaala järgi. Haiguste esinemine

Tabel 1. Scheffzeki funktsionaalne klassifikatsioon

Kategooria	Funktsiooni kirjeldus
0	kõrvalekalded normist puuduvad, terve
1	kerge kõrvalekalle, puudub füsioteraapia ja psühhoteraapia vajadus (kerged mootorika, tajumise või käitumise kõrvalekalded, strabism ilma ambliopiata)
2	kõrvalekalded, mis vajavad ravi (kerged mootorikahäired, mis vajavad füsioteraapiat; aju minimaalse düsfunktsiooni gruppi kuuluvad häired, mille puhul on vajalik tegelusteraapia; kõnearengu häired, mille puhul on vajalik logopeediline ravi; epileptilised krambid, mis alluvad farmakoloogilisele ravile; käitumishäired, mille puhul on vajalik perekonna nõustamine; kerge nägemis- või kuulmishäire)
3	puuded (laste tserebraalparalüüs, mille puhul laps ei kõnni; raske nägemis- või kuulmishäire; epilepsia sagedaste krampidega; vaimne alaareng)
4	mitu rasket puuet (võimetus liikuda, raske vaimne alaareng, võimetus suhelda kõne abil, pimedus, kurtus)

registreeriti läbivaatuse ning lapsele pandud diagnooside alusel. Arengut ja tervislikku seisundit hinnati kokkuvõtvalt Scheffzeki (3) funktsionaalse klassifikatsiooni alusel, mis jaotab kõrvalekalded viide kategooriasse (vt tabel 1).

Laste sünnikaal, pikkus ja peaümberrõõmõõt sündides saadi sünnilugudest, hindamiseks kasutati Babsoni ja Brenda enneaegsete kasvukõveraid (4). 3aastaste laste kaalu, pikkust ja peaümberrõõmõõtu mõõdeti läbivaatusel kommertsmõõtmisvahenditega. Kasvu kolme mõõtu võrreldi kontrollrühmaga, kelle moodustasid 49 tervet, ajaliselt sündinud 3aastast last juhuvaliku alusel. Enneaegsete ja ajaliste laste kasvu hindamiseks 3aastasel kasutati Eesti laste kasvukõveraid. Kasvupeetuseks arvati nii sünnil kui ka 3aastasel kehakaalu ja pikkust vähem kui 3 protsentiili vanusele vastaval kasvukõveral.

Enneaegsete rühmas võrreldi erakordselt väikese sünnikaaluga (sünnikaal < 1000 g, n = 9) ja 1000–1500 g (n = 33) sünnikaaluga laste tervist ning arengut, kuid gruppide suhteliselt väikese arvu tõttu ei ole saadud andmed statistiliselt tõepärased. Selle tõttu esitatakse küll kaalugruppide võrdlus, kuid ei võrrelda teistes publikatsioonides esitatud andmetega.

Uurimistulemusi võrreldi Studenti t-testi ning Manni-Whitney U-testi alusel. Statistilise tõepärasuse kriteeriumiks peeti $p < 0,05$.

TULEMUSED

Vaadeldud perioodil sündinud < 1500 g sünnikaaluga enneaegsetest lastest oli 3aastaselt elus 53%. Järelkontrollil osales 42 last (24 tüdrukut ja 18 poissi), kes moodustasid 75% ühel aastal sündinud väga väikese sünnikaaluga enneaegsetest, kes olid 3aastaselt elus.

Uuritute gestatsioonivanus oli 25–35 nädalat, mediaanvanus 29 gestatsiooninädalat, keskmine sünnikaal $1207,7 \pm 214,6$ g, vähim sünnikaal 700 g. 5 vastsündinut (9,5%) olid üsasisesel kasvupeetusega. Võrdlusrühma kuulunud ajaliste laste keskmine sünnikaal oli $3615,1 \pm 449,6$ g ($2771,0-4660,0$ g), üsasisesel kasvupeetusega lapsi rühmas ei olnud.

Enneaegsete keskmine kaal 3aastaselt oli $12984,5 \pm 1549,5$ g, pikkus $93,5 \pm 1,5$ cm ja peaümberrõõmõõt $48,9 \pm 1,9$ cm (vt tabel 2). Kõik kolm füüsilise arengu mõõtu olid enneaegsetel statistiliselt tõepäraselt väiksemad kui ajaliselt sündinud samavanustel lastel ($p < 0,0001$). Enneaegsetest olid 3aastaselt alakaalulised 3 tüdrukut 24-st ja 5 poissi 17-st (kokku 19%), pikkuskasvu mahajäämus esines 6 lapsel (14,3%). Ajaliste laste hulgas alakaalulisi ei olnud. Üsasisesel kasvupeetusega 5 lapsest esines suboptimaalne, alla 3 protsentiili kaal ühel, alla 10 protsentiili kolmel lapsel, üks oli 3aastaselt saavutanud normkaalu.

Enneaegsetel sagedamini esinevad häired olid mootorika-, kõne-, nägemis- ja intellektihäired. Mootorikahäired olid enamikus

Tabel 2. Enneaegsete ja ajaliste laste kaal, pikkus ja peaümbermõõt 3aastaselt

	Enneaegsed M ± SD	Ajalised M ± SD	p	Kasvu mahajäämusega enneaegsete laste arv (%)
Kehakaal, g	12984,5 ± 1549,5	15722,9 ± 1405,9	< 0,0001	8 (19,0)
Pikkus, cm	93,5 ± 4,9	98,9 ± 4,1	< 0,0001	6 (14,3)
Peaümbermõõt, cm	48,9 ± 1,9	50,9 ± 1,5	< 0,0001	

kerget spastilised sündroomid, laste tserebraalparalüüs esines 6 (14,3%) lapsel, neist 2 ei olnud võimelised iseseisvalt käima. Rasked kõne arengu häired esinesid peaaegu 20%-l lastest, käitumis- ja intellektihäired 10%-l. Kõne-, käitumis- ja intellektihäired esinesid tihti koos. Enneaegsete silmakahjustuse (retinopaatia) raske vorm esines 6 lapsel (14,3%), kõik lapsed olid ravitud neonataalses eas, pimedust ei esinenud. Kroonilistest haigustest oli 9 (21,4%) lapsel bronhopulmonaalne düsplasia (BPD), 15 (35,7%) lapsel esinesid erinevad mõõdukad allergilised nähud, neist 3 lapsel astma. Kõige sagedamini esinesid intensiivravi protseduuride järgsed nahavõi pehmete kudede kahjustused (32/42, 76,2%), millest mõned vajavad edaspidi tõenäoliselt kirurgilist korrigeerimist.

Hinnates enneaegsete laste funktsionaalset seisundit Scheffzeki klassifikatsiooni alusel, selgus, et funktsionaalsete kõrvalekalleteta, terveid lapsi (kategooria 0) oli 18 (42,8%). Kergete, ravi mittevajavate kõrvalekalletega (kategooria 1) oli 19% lastest. Mõõdukad, ravi vajavad häired esinesid 9 lapsel (21,4%). Puuetega lapsi (kategooria 3 ja 4) oli 7 (16,7%), neist ühel 29. gestatsiooninädalal sündinud 1335 g sünnikaaluga lapsel esines mitu rasket puuet.

< 1000 g sünnikaaluga enneaegsete tervitulem oli halvem kui ≥ 1000 g sünnikaaluga

luga enneaegsetel lastel, rohkem esines nii mõõdukate kui ka raskete häiretega lapsi (vt tabel 3).

Kokkuvõttes võib öelda, et peaaegu 2/3 väga väikese sünnikaaluga enneaegsetest olid 3aastaselt kas terved või ravi mittevajavate kergete funktsionaalsete kõrvalekalletega. 1/6 lapsi oli puuetega, mis vajavad regulaarset ravi ning põhjustavad kehva elukvaliteedi.

ARUTELU

Selle uurimuse peamiseks põhjuseks olid Eestis puudunud andmed väga väikese sünnikaaluga enneaegsete tervise ja arengu kohta, mis ei võimaldanud hinnata meie enneaegsete laste tervist ning peri- ja neonataalabi kvaliteeti võrdluses teiste maadega. Eestis võeti WHO enneaegse lapse kriteerium (alates 22. gestatsiooninädalast ja sünnikaalust 500 g) kasutusele 1992. aastal, enne seda puudusid meil nii võimalused kui ka oskused eriti väikese kaaluga enneaegsete peri- ja neonataalabiks. Selle tõttu võis eeldada, et väga väikese sünnikaaluga enneaegsete tervise hilistulem ei pruugi olla samal tasemel Euroopa arenenud maadega, kus eriti väikese kaaluga enneaegsete raviga on tegeldud juba pikemat aega. Uuringutulemuste võrdlus avaldatud publikatsioonidega on suhteliselt raske, sest osa autoreid on kasutanud võrdlust sünnikaalu, osa

Tabel 3. Laste funktsionaalne seisund Scheffzeki klassifikatsiooni järgi

Sünnikaal, g	Kategooria 0–1, n (%)	Kategooria 2, n (%)	Kategooria 3–4, n (%)
Kõik uuritud	26 (61,9)	9 (21,4)	7 (16,7)
< 1000 g	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)
≥ 1000 g	24 (72,7)	5 (15,2)	4 (12,1)

gestatsiooninädala alusel, samuti on arengu hindamiseks kasutatud erinevaid arenguteste. Seetõttu ongi praegu kerkinud esile soovitus kasutada standarditud hindamis-meetodeid (2, 5).

Scheffzeki funktsionaalse skaala alusel on hinnanud erakordselt väikese sünnikaaluga (< 1000 g) enneaegsete tervist 3aastaselt Finnströmi grupp Rootsis (6). Uuritud < 27. GNi sündinud enneaegsetest olid Scheffzeki järgi terved või kergete häiretega (kategooria 0–1) 86%, meie uuringurühmas 61,9%, 7%-l (meil 16,7%-l) esines puudeid. Finnströmi uuritavad olid väiksema sünnikaaluga kui meie uuritavad, seega oli meie enneaegsete laste tervisetulem tunduvalt kehvem kui Rootsi enneaegsetel 3 aasta vanuselt. Puudeid on eri autorid täheldanud 3–18% väga väikese sünnikaaluga 2–4aastastel lastel (6–9). Ilma funktsionaalsete häireteta on erinevate uurimuste järgi 61–85% enneaegsetest lastest (9–12). Väga väikese sünnikaaluga enneaegsete elulemuse paranemisega on täheldatud mitmete haiguste, eriti bronhopulmonaalse düsplasia ja astma esinemissageduse suurenemist. BPD on krooniline kopsuhaigus, mis esineb peamiselt enneaegsetel vastsündinutel. Meie uuritutel esines BPDd 21,4%-l, mis on sarnane teiste uurijate tulemustega (13). Astma esinemissagedus ei olnud uuritud enneaegsetel oluliselt suurem kui Eesti väikelaste üldpopulatsioonis.

Üheks tõsisemaks probleemiks väga väikese sünnikaaluga enneaegsetel, eriti üsasise kasvupeetusega lastel, on kasvumahajäämus. Üldiselt on aktsepteeritud, et järelkasv ajaliste lastele peaks toimuma esimese kahe, hiljemalt kolme eluaasta jooksul. Meie uuritutel olid kõigi kolme kasvumõõdu (kaal, pikkus, peaümberrõõd) keskmised enneaegsetel 3aastaselt väiksemad kui ajalistel lastel, seejuures oli alakaal alla 3 protsentiili vastava vanuse kaalukõveral

19%-l lastest. Kehakaalu alla 3 protsentiili või alla 2 SD väga väikese sünnikaaluga 2–3aastastel enneaegsetel on leitud 16–26%-l, seejuures on kasvuiive tunduvalt aeglasem < 1000 g sünnikaaluga ning üsasise kasvupeetusega enneaegsetel (14–16, 18). Üsasise kasvupeetusega lastel on täheldatud suboptimaalset kasvu 5.–10. eluaastani (12, 19). Meie 5-st üsasise kasvupeetusega uurimisalusest oli 3aastaselt suboptimaalse kasvuga 4 last.

Mitmed uurijad on näidanud, et funktsionaalsed häired, eriti verbaalne ja motoorne funktsioon ning kasv paranevad vanuse suurenedes, selle tõttu on vajalik väikese sünnikaaluga enneaegsete regulaarne prospektiivne järelkontroll (10, 19, 20).

KOKKUVÕTE

Võrreldes teiste Euroopa riikidega oli Eestis saajandivahetusel sündinud väga väikese sünnikaaluga enneaegsete tervisetulem 3aastaselt kehvem. Rohkem esines puudega lapsi. Enneaegsed ei olnud 3aastaselt saavutanud järelkasvu ajaliste eakaaslastele, 1/5 lapsi oli alakaaluga. Samas terveid, ilma funktsionaalsete häireteta lapsi oli peaaegu 2/3 uuritustest, mis on üsna lähedane teistes uurimustes esitatud tulemustele. Käesolev esimene Eesti väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisetulemi kokkuvõte ajendas meid välja töötama väga enneaegsena sündinud laste järelkontrolli juhendit (21), et optimeerida kõikide laste järelravi, ning samuti jätkama 3 ja 8 aastat meie uuritavatest hiljem sündinud enneaegsete järelkontrolli laste 2 ja 5 aasta vanuses, hõlmates kõiki Eestis sündinud enneaegseid.

TÄNUAVALDUS

Uurimust toetas WHO Ihsan Dogramaci Family Health Foundation.

anne.ormisson@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Lyon A. How should we report neonatal outcomes? *Sem Fetal Neonatal Med* 2007;12:332–6.
2. Draper ES, Field DJ. Epidemiology of prematurity – how valid are comparisons of neonatal outcomes? *Sem Fetal Neonatal Med* 2007;12:337–43.
3. Scheffzek A, Stahl M, Toenges VV. Die prognose der sehr kleinen Frühgeburt. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989;137:42–8.
4. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics* 2003;3:13.
5. de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, et al. Development and evaluation of a follow up assessment of preterm infants at 5 years of age. *Arch Dis Child* 2003;88:870–5.
6. Finnström O, Otterblad Olausson P, Sedin G, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from Swedish national prospective study. *Acta Paediatr* 1998;87:1055–60.
7. Favre A, Joly N, Blond MH, et al. Outcome at 2 years of very premature infants cared at the hospital of Cayenne in 1998. *Arch Pediatr* 2003;10:596–603.
8. Rijken M, Stoelhorst GM, Martens SE, et al. Mortality and neurologic, mental and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics* 2003;112:351–8.
9. Bylund B, Cervin T, Finnström O, et al. Morbidity and neurological function of very low birthweight infants from the newborn period to 4 years of age. A prospective study from the south-east region of Sweden. *Acta Paediatr* 1998;87:758–63.
10. Bosch C, Kowalewski S. Follow-up pre-term newborns with birth weight of less than 1550 grams now aged between 1-7 years. *Monatsschr Kinderheilkd* 1981;129:274–8.
11. Bucher HU, Oshner Y, Fauchere JC, Swiss Neonatal Network. Two years outcome of very pre-term and very low birthweight infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003;133:93–9.
12. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997. *Pediatrics* 2005;116:1391–1400.
13. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project On Prematurity 1996–1997. *Pediatrics* 2005;115:396–405.
14. Rizzardini M, Ferreira M, Felis L, et al. Postnatal growth of very low birth weight newborn (LBW infant). Anthropometry after a period of 3 years. *Rev Chil Pediatr* 1991;62:285–9.
15. Romagnoli C, Luciano R, Rizzo C, et al. The growth of the low-birth-weight neonate: assessment at 3 years. *Minerva Pediatr* 1993;45:75–81.
16. de Carlos Castresana Y, Castro Laiz C, Centeno Monterrubino C, et al. Postnatal growth up to 2 years of corrected age in a cohort of very low birth weight infants. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:312–9.
17. Rijken M, Wit JM, Le Cessie S, et al. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev* 2007;83:527–34.
18. Stoelhorst GM, Martens SE, Rijken M, et al. Behaviour at 2 years of age in very preterm infants (gestational age <32 weeks). *Acta Paediatr* 2003;92:595–601.
19. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr* 2005;5:26.
20. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Change in cognitive function over time in very-low-birth-weight infants. *JAMA* 2003;289:705–11.
21. Ravijuhend. Riskivastuündinute jälgimise juhend lapse esimesel ja teisel eluaastal. *Eesti Arst* 2008;87:389–403.

SUMMARY

The outcome of very low birth weight infants at the age of three years in Estonia

Many studies have shown improvement in the long-term outcome of very low birth weight (VLBW) infants. There have been no outcome data for VLBW children in Estonia.

THE AIM OF the study was to assess the outcome of very low birth weight premature infants at the age of three years and to compare their growth parameters with the growth data of children born term.

STUDY SUBJECTS AND METHODS. Altogether 42 VLBW children who made up 75% of all VLBW newborns born during one year

(1999–2000) and who had survived up to the age of three years were studied. Development and functional state were measured by Griffiths' developmental scale and by Scheffzek's functional classification scale. Growth parameters were compared with the data of 49 children born at term, using growth curves developed for Estonia.

RESULTS. The weight, height and head circumference of the premature children at the age of three years (12984.5 ± 1549.5 g; 93.5 ± 4.9 cm; 48.9 ± 1.9 cm, respectively) were lower compared to the control group (15722.9 ± 1405.9 g; 98.9 ± 4.1 cm;

50.9±1.5cm, respectively)($p<.0001$). Of the premature children 19% had suboptimal weight and 14.3% had suboptimal height. Almost 2/3 (61.9%) of the premature children were healthy or had mild functional disorders at three years of age. One sixth of the children were disabled, having one or more disability.

CONCLUSIONS. Developmental and health outcome of the VLBW premature infants in Estonia was worse compared to the follow-up data from developed countries. This first study encouraged us to work out follow-up guidelines for very premature children to optimize care and to improve the outcome, as well as to continue nationwide follow-up studies.