

# Väga enneaegsete vastsündinute ravitulem Eestis

Liis Toome<sup>1,2</sup>, Heili Varendi<sup>2,3</sup>,  
Pille Andresson<sup>4</sup>, Mari-Liis Ilmoja<sup>1</sup>,  
Eha Kallas<sup>2,3</sup>, Lea Maipuu<sup>5</sup>,  
Pille Saik<sup>6</sup>, Pille Kool<sup>2</sup>, Anne Ormisson<sup>2,3</sup> –

<sup>1</sup>Tallinna Lastehaigla, <sup>2</sup>TÜ lastekliinik,

<sup>3</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik,

<sup>4</sup>Ida-Tallinna Keskhaigla, <sup>5</sup>TÜ Kliinikumi  
anestesioloogia ja intensiivravi kliinik,

<sup>6</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla

**Võtmesõnad:** enneaegne vastsündinu,  
neonataalne haigestumine, ravikvaliteet,  
perinataalabi korraldus

**Artiklis on esitatud ülevaade väga enneaegsete vastsündinute ravitrendidest maailmas ja Eesti Perinatoloogia Seltsi algatusel korraldatud uuringust, millest selgusid selle patsiendirühma ravitulemused Eestis. Aastatel 2007–2008 hinnati internetipõhise “Vastsündinute tervise andmekogu” baasil < 32 gestatsiooninädala (GN) sündinud väga enneaegsete laste suremust, haigestumist ja ravi Eestis. Tegemist oli rahvastikupõhise edasivaatava uuringuga, mis hõlmas 360 sel perioodil elusalt sündinud < 32 GN enneaegset vastsündinut. Lapsi jälgiti esmase haiglaravi lõpuni. 90% lastest sündis III etapi sünnitusmajas. 353 last suunati intensiivravile, neist suri 48 (14%). 51% lastest põdesid neonataalset haigust, mis võib mõjutada hilisemat arengut. Keskuste ravitaktika analüüsil selgusid erinevused laste hingamishäirete varases ravis. Uuring näitas, et väga**

**enneaegseid vastsündinuid ravitakse Eestis aktiivselt. Laste elulemus on kõrge ja varane haigestumine suur.**

Neonatoloogia, sh väga enneaegsete vastsündinute intensiivravi ajalugu on lühike. Kuigi juba 20. sajandi alguses määratles perinatoloogia rajaja Arvo Ylppö enneaegsuse piiriks sünnikaalu < 2500 g (1), oli veel 50 aastat tagasi enneaegsete laste elulemus väike ja edasine areng halb kogu maailmas. 1963. a esitatud Colorado haigla andmetel elasid < 1500 g sünnikaaluga 63 lapsest esimese eluaasta lõpuni pooled, sealjuures ilmnis kõikidel < 1000 g sünnikaaluga ellujäänud lastel hilisem puue või arenguhäire (2). Vastsündinu füsioloogia tundmaõppimine ja intensiivravi algus 1960. aastatel suurendas enneaegsete elulemust (3), kuid tõi kaasa laste kroonilised terviseprobleemid. 1967. a kirjeldas Northway esimest korda hüperoksiast ja kopsude kunstliku ventilatsiooniga (KKV) kaasnevast barotraumast tulenevat enneaegse lapse kroonilist kopsuhaigust – bronhopulmonaalset düsplasiat (4). Vastsündinute ravi arenguga kujunes pediaatria uus alaeriala neonatoloogia. 1975. aastal sertifitseeriti USAs esimest korda neonatoloogid kui neonataal-perinataalmehitsiini spetsialistid (5).

Nüüdisaegne neonatoloogia sai alguse 1980. aastatel, kui võeti suund tõendus põhisele ravile. Kliiniliste mitmekeskuseliste uuringute teerajajaks neonatoloogias on 1980. aastate lõpul USAs loodud ülikoolihaiglate teaduskonsortsium *National Insti-*

tute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network. Teadusuuringute kõrval rajati tõendus põhise teabe kogumiseks ja intensiivravi kvaliteedi parandamiseks neonataalsed võrgustikud (nt Vermont-Oxford Network), kus infot saadakse keskuste ravitulemuste võrdlusel (6, 7). 1980.–1990. aastate uuringud andsid enneaegsete tänase intensiivravi nurgakivid, nt antenataalne glükokortikoidravi ja postnataalne surfaktantravi hingamishäirete profülaktikas ja ravis, ning kätehügieen, KKV aja lühendamine ja varane rinnapiimaga toitmine nosokomiaalse sepsise ennetamiseks (8,9).

Perinataalabi korraldamisel on oluline regionaliseerimine (10). Väga enneaegsete sünnituste koondamine (*transport in utero*) III etapi ravivõimalustega ja piisava enneaegsete vastsündinute arvuga keskustesse vähendab laste suremust (11), kusjuures mõjutavateks teguriteks peetakse nii III etapi keskuste kogemust kui ka vastsündinu transpordi potentsiaalset negatiivset toimet (12). Ebaküpse vastsündinu transport suurendab nii suremuse kui ka intraventrikulaarse hemorraagia, respiratoorse distress-sündroomi, avatud arteriaalse juha ja nosokomiaalse sepsise riski (13).

## 21. SAJAND – VÄGA ENNEAEGSETE VASTSÜNDINUTE MUUTUV RAVI

Sajandivahetuseks suurenes erakordselt (< 28 GN) enneaegsete ja eluvõimelisuse piiril (< 26 GN) sündinud enneaegsete elulemus (14, 15), kuid kontrastina näitas hulk uuringuid muutumatuna püsivat laste suurt haigestumist (16).

21. sajandil on laste hilisema arengu parandamiseks võetud suund enneaegse ebaküpse aju arengut kaitsvale ja soodustavale ravile. Näidustatud on vere madalam hapnikuküllastatus ning hüperventilatsiooni ohtude eest aju ja kopsu kaitsev n-ö lubatud hüperkapnia. Enneaegse toitmisel arvestatakse loote vajadusi, lähtudes gestatsioonivanusest. Kiire kasvu tagami-

seks antakse toitmisel lapsele rohkelt valku (3,5–4 g/kg/ööpäev). Tõestatud on KKVga kaasnev risk lapse arengule, mistõttu selle kestust püütakse lühendada või võimaluse korral hoopis asendada varase mitteinvasiivse pideva positiivse rõhuga ventilatsiooniga (CPAP, *Continous Positive Airway Pressure*) (6, 17, 18).

NIDCAP (*Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*) meetodi kasutusele võtmine enneaegsete hoolduses ja uuringud selle mõjust tõestasid kärarikka, tehnilise ja impersonaalse keskkonna negatiivset efekti lapse edasisele arengule. Uuringutes on rõhutatud vajadust muuta vastsündinute intensiivravi osakondade suurust ja keskkonda (19). Väga enneaegsete vastsündinute nüüdisaegse intensiivravi võtmesõnadeks on nn pehme ravi (*minimal handling*) ja perekeskus – nii püütakse minimeerida invasiivsete ravi võtete ja protseduuride vajadust ning tagada lapse ja pere psühhosotsiaalsed vajadused vanemate osalusega haiglaravis (20, 21). Tänapäeva vastsündinute intensiivravi kuldseks standardiks on ühe pere tuba (6).

Vaatamata märkimisväärsetele saavutustele enneaegsete vastsündinute intensiivrais ootavad vastust mitmed lahendamata küsimused: intensiiv- või palliatiivse ravi pakkumise eetilised küsimused eluvõimelisuse piiril sündinule, väga enneaegsete laste suured ravikulud, intensiivravi läbinud laste hilisem elukvaliteet, perede psühhosotsiaalne toimetulek ja lapse edasise elu jooksul kumuleeruvad ühiskonna kulu- tused (22, 23).

## VÄGA ENNEAEGNE VASTSÜNDINU EESTIS

1992. a võeti Eestis kasutusele WHO enneaegsuse kriteerium (22–36 GN) ning alustati < 1000 g sünnikaaluga ja < 28 GN vastsündinute sünni registreerimist ja ravi. Kiire tehnilise arengu, teadmiste ja kogemuste täiustumise tulemusel suurenes < 1000 g sünnikaaluga enneaegsete varane neonataalne elulemus aastatel 1992–2007 6%–lt 63%–ni (24).

Praegu toimib Eestis < 34 GN enneaegsete sündinute tsentraliseerimine III etapi sünnitusmajadesse. Kasutusel on tänapäevased tõendus põhised ravivõtted: antenataalne glükokortikoidravi, postnataalne surfaktantravi, varane CPAP-ravi, KKV, vajaduse korral kõrgsageduslik ventilatsioon, varane enteraalne ja parenteraalne toitmine. Lapse hooldusprotsessis kasutatakse NIDCAP-meetodi põhivõtteid ja kaasatakse lapsevanemaid. Toimib infektsioonikontroll ja antibakteriaalse ravi seire.

Eestis puuduvad perinataalsed keskused, mistõttu III astme intensiivravile ja/või pikemale haiglaravile kuuluvad vastsündinud tuleb transportida III etapi sünnitusmajadest lastehaiglate intensiivravi ja vastsündinute osakonda. Haige vastsündinuga võib seega lühikese aja jooksul tegeleda kolm meeskonda.

#### **EESTI PERINATOLOOGIA SELTSI (EPS) JUHTPROJEKT „VASTSÜNDINU TERVISE ANDMEKOGU“**

Neonataalabi ravikvaliteedi ja korralduse hindamisel peetakse ülioluliseks rahvastikupõhist perinataal- ja neonataalabi näitajate seiret. Eestis puudusid rahvastikupõhised andmed väga enneaegsete vastsündinute ravitulemi kohta, mistõttu EPS algatas 2006. aastal juhtprojekti „Vastsündinu tervise andmekogu“ raames riskivastsündinu, sh väga enneaegse vastsündinu ravitulemi hindamise.

#### **UURIMISALUSED JA -MEETODID**

Uuritavateks olid kõik 2007–2008 Eestis elusalt < 32 GN sündinud enneaegsed lapsed. Andmed saadi „Vastsündinute tervise andmekogust“, kuhu EPS töörühma väljatöötatud küsimustiku alusel sisestasid nelja III etapi haigla raviarstid edasivaatavalt iga lapse ravijuhu andmed. Küsimustik koosnes 58 tunnusest sünni, raseduse ja sünnituse kulu, lapse postnataalse transpordi, haiguste, ravitoimingute ja ravi tulemi kohta. Kogutavate tunnuste definit-

sioonid olid eelnevalt määratletud. Andmed sündide ja surnult sündinud väga enneaegsete vastsündinute arvu kohta saadi andmeväringu teel Eesti meditsiinilisest sünniregistrist.

Uuringu kiitis heaks Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee. Andmekogu töötas internetipõhiselt, töös järgiti isikuandmete kaitse nõudeid ja andmekogu oli registreeritud Andmekaitse Inspeksioonis.

Statistiline analüüs tehti andmepaketiga SAS 9.1. Pidevaid normaaljaotusega tunnuseid võrreldi Studenti t-testiga. Kui normaaljaotuse eeldus polnud täidetud, kasutati rühmade keskmiste võrdlemiseks Manni-Whitney U-testi. Normaaljaotust kontrolliti Kolmogorovi-Smirnovi kriteeriumi abil. Tunnustevahelisi seoseid hinnati  $\chi^2$ -testi või Fisheri testi abil. Haiguste riskitegurite analüüsil kasutati mitmest regressioonanalüüsi. Statistilise tõepärasuse kriteeriumiks võeti  $p < 0,05$ .

#### **TULEMUSED**

Ajavahemikul 2007–2008 sündis Eestis 406 väga enneaegset vastsündinut, moodustades 1,3% kõigist sündidest (31 973). Elusalt sündis 360 (89%) väga enneaegset vastsündinut, neist 324 (90%) III etapi sünnitusmajas ja 36 (10%) maakonnahaiglas või plaanimatult väljaspool haiglat.

Elusalt sündinud 360 lapsest suunati intensiivravile 353 (98%) (vt tabel 1). 7 lapsele rakendati palliatiivset ravi nende äärmise ebaküpsuse (22–24 GN) või halva prognoosiga raske haiguse tõttu, kõik nad surid esimesel elupäeval.

Intensiivravile suunatud 353 lapsest suri 48 (14%), kusjuures neist 30 (63%) last suri varases neonataalses perioodis, 12 hilises neonataalses perioodis ja 6 last imikueas. Peamised surmapõhjused olid intraventrikulaarne hemorraagia, infektsioon ja respiratoorne distress-sündroom.

Intensiivravile suunatud laste perinataalsed andmed, haigestumine, ravitoimingud ja suremus rahvastikupõhiselt ning Põhja-

**Tabel 1.** < 32 GN vastsündinute üldarv, elusalt sündinud ja intensiivravile suunatute arv ning elulemus Eestis 2007–2008

|                                       | Kõik enneaegsed < 32 GN | Gestatsioonivanuse alarühmad |          |          |          |          |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                       |                         | 22–23 GN                     | 24–25 GN | 26–27 GN | 28–29 GN | 30–31 GN |
| Elusalt ja surnult sündinud laste arv | 406                     | 20                           | 67       | 81       | 86       | 152      |
| Elusalt sündinud laste arv            | 360                     | 17                           | 55       | 68       | 79       | 141      |
| % sündidest                           | 89                      | 85                           | 82       | 84       | 92       | 93       |
| Intensiivravile suunatud laste arv    | 353                     | 15                           | 54       | 65       | 78       | 141      |
| % elussündidest                       | 98                      | 88                           | 98       | 96       | 99       | 100      |
| Elulemus haiglaravi lõpul, laste arv  | 305                     | 7                            | 30       | 58       | 75       | 135      |
| % intensiivravile suunatud lastest    | 86                      | 47                           | 56       | 89       | 96       | 96       |

Eesti ja Lõuna-Eesti keskustes on esitatud tabelis 2. Statistiliselt oluline erinevus haigestumises avaldus bronhopulmonaalse düsplasia (BPD) ja nekrotiseeriva enterokoliidi (NEK) esinemises Põhja-Eestis ja Lõuna-Eestis, vastavalt 18% ja 35% ( $p < 0,001$ ) ning 15% ja 7% ( $p = 0,049$ ).

Ravitaktikas ilmnemise olulised erinevused KKV ja antibakteriaalse ravi, sh vankomütisiinravi rakendamise ulatuses ja laste enteraalsetel toetistel. Täisenteraalne toitmine saavutati Põhja-Eestis ravitud lastel oluliselt hiljem kui Lõuna-Eesti lastel (vastavalt 13. ja 8. elupäeval,  $p < 0,001$ ). Ainult rinna-

**Tabel 2.** < 32 GN intensiivravile suunatud vastsündinute perinataalsed andmed, haigestumine, ravitoimingud ja suremus esmasel haiglaravil Eestis ning Põhja-Eesti ja Lõuna-Eesti keskustes

|   | Eesti         | Põhja-Eesti    | Lõuna-Eesti  | p      | OR (95% CI)    |
|---|---------------|----------------|--------------|--------|----------------|
| Laste arv   | 353           | 232            | 121          |        |                |
| Sünnikaal, keskmine ± SD  | 1223 ± 421    | 1250 ± 418     | 1172 ± 424   | 0,093  |                |
| Gestatsioonivanus, keskmine ± SD  | 28,1 ± 2,5    | 28,1 ± 2,5     | 28,0 ± 2,5   | 0,568  |                |
| Gestatsioonivanus < 26 GN   | 20            | 19             | 21           | 0,507  | 1,2 (0,7–2,1)  |
| Mitmikud  | 28            | 24             | 36           | 0,012  | 1,8 (1,1–3,0)  |
| Üsasine kasvupeetus   | 8             | 6              | 12           | 0,045  | 2,2 (1,0–4,9)  |
| Antenataalne glükokortikoidravi   | 82            | 84             | 78           | 0,141  | 1,5 (0,9–2,6)  |
| Keisrilõige   | 55            | 55             | 55           | 0,972  | 1,0 (0,6–1,6)  |
| Surfaktantravi  | 58            | 53             | 66           | 0,022  | 1,7 (1,1–2,7)  |
| RDS   | 92            | 92             | 90           | 0,495  | 1,3 (0,6–2,8)  |
| BPD 36 GN,<br>% elulejatest   | 24            | 18             | 35           | <0,001 | 2,5 (1,4–4,2)  |
| IVH III–IV aste   | 12            | 13             | 10           | 0,407  | 1,3 (0,7–2,7)  |
| Positiivse vereülviga sepsis  | 28            | 29             | 26           | 0,464  | 1,2 (0,7–2,0)  |
| NEK II–III aste   | 12            | 15             | 7            | 0,049  | 2,1 (1,0–4,6)  |
| ROP ≥ III aste laserravi vajadusega,<br>% elulejatest   | 12            | 13             | 10           | 0,572  | 1,2 (0,6–2,6)  |
| Avatud arteriaalse juha medikamentoosne sulgemine   | 28            | 34             | 15           | <0,001 | 3,0 (1,7–5,3)  |
| Avatud arteriaalse juha kirurgiline sulgemine   | 15            | 16             | 13           | 0,434  | 1,3 (0,7–2,4)  |
| KKV vajadus   | 63            | 59             | 70           | 0,047  | 1,6 (1,0–2,6)  |
| Antibakteriaalne ravi   | 94            | 91             | 98           | 0,01   | 5,6 (1,3–24,4) |
| Vankomütisiinravi   | 20            | 15             | 31           | <0,001 | 2,7 (1,6–4,5)  |
| Täisenteraalsete toitmisega saavutamise (päevades) elulejatel,<br>mediaan (25% ja 75% kvartiil) | 11<br>(8; 17) | 13<br>(10; 20) | 8<br>(6; 12) | <0,001 |                |
| Kojumiseks või rinnapiimaga (± rinnapiimariikastajaga) toitmine                                 | 43            | 52             | 27           | <0,001 | 3,0 (1,8–5,0)  |
| Suremus   | 14            | 16             | 10           | 0,145  | 1,7 (0,8–3,3)  |

Esitatud % lastest, kui ei ole märgitud teisiti. p – erinevus Põhja- ja Lõuna-Eesti vahel.

piima toidul (koos või ilma rinnapiimarikas-tajata) oli kojuminekul enam lapsi Põhja-Eestis (vastavalt 52% ja 27%,  $p < 0,001$ ). Samas nende laste osakaal, kes kojuminekul said osaliselt rinnapiima, oli sama.

Ravile suunatud 353 lapsest 173 (49%) ei haigestunud lapse edasisele arengule riski omavasse kuude haigusesse: BPD, III-IV astme intraventrikulaarne hemorraagia (IVH), III-IV astme periventrikulaarne leukomalaatsia (PVL),  $\geq$  III astme enneaegsete retinopaatia (ROP), II-III astme NEK, positiivse verekülviiga sepsis. Haigestumine ja suremus vähenesid laste gestatsioonivanuse suurenedes (vt jn 1).

324 last (90%) sündis III etapi sünnitusmajas: sünnitusmajas A 140 (39%), B 78 (22%) ja C 106 (29%) last, kellest

suunati intensiivravile vastavalt 140 (100%), 76 (97%) ja 103 (97%) vastsündinut. Varase ravitaktika analüüsimisel selgusid mõningad erinevused (vt tabel 3). Sünnitusmajas A kasutati sünnijärgsete hingamishäirete raviks varast CPAP-ravi enam kui keskuses B ja C ning väiksem oli 1. elutunnil intubeeritud laste arv võrreldes keskusega B. Keskusest A suunati lapsed edasisele ravile lastehaiglasse keskmiselt 115 elutunni vanuses, neist 41% lastehaigla intensiivraviosakonda ja 59% vastsündinute osakonda. Keskusest B ja C suunati lapsed edasi keskmiselt 4 elutunni vanuses ja peamiselt lastehaiglate intensiivraviosakondadesse (vastavalt 95% ja 87%). Sünnitusmajas A sündinud lastel oli surfaktantravi ja KKV vajadus kogu haiglaravi

**Tabel 3.** < 32 GN intensiivravile suunatud vastsündinute varane ravitaktika, haigestumine ja suremus esmasel haiglaravil lapse sünnikoha järgi III etapi naistekliinikus

|  | III etapi naistekliinik |                |                | p    | OR(95% CI) |
|--|-------------------------|----------------|----------------|------|------------|
|  | A                       | B              | C              |      |            |
| Ravile suunatud laste arv  | 140                     | 76             | 103            |      |            |
| Sünnikaal, keskmine $\pm$ SD   | 1243 $\pm$ 447          | 1251 $\pm$ 390 | 1193 $\pm$ 429 | 0,59 | 0,988      |
| Gestatsioonivanus, keskmine $\pm$ SD                                   | 28,1 $\pm$ 2,6          | 28,1 $\pm$ 2,4 | 28,2 $\pm$ 2,5 |      |            |
| Gestatsioonivanus < 26 GN  | 20                      | 18             | 20             |      |            |
| Varane CPAP-ravi sünnitusmajas   | 61                      | 4              | 6              |      |            |
| Intubatsioon 1. elutunnil  | 32                      | 68             | 41             |      |            |
| Surfaktantravi   | 41                      | 79             | 63             |      |            |
| KKV vajadus  | 48                      | 79             | 67             |      |            |
| Õhulekkesündroom   | 14                      | 8              | 2              |      |            |
| Üks või enam prognostiliselt olulist neonataalset haigust <sup>4</sup> | 44                      | 59             | 51             |      |            |
| Suremus  | 14                      | 18             | 9              |      |            |

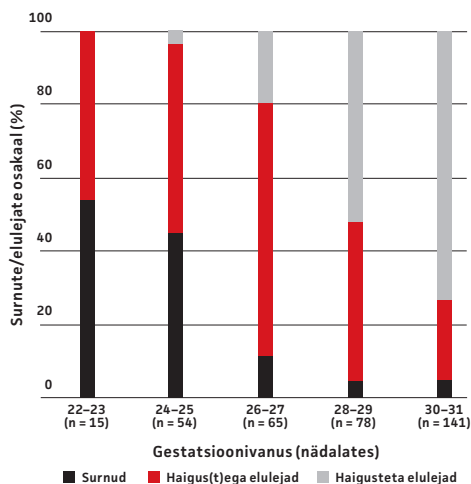
Esitatud % lastest, kui ei ole märgitud teisiti.

<sup>1</sup>statistiline erinevus keskuse A ja B vahel.

<sup>2</sup>statistiline erinevus keskuse A ja C vahel.

<sup>3</sup>statistiline erinevus keskuse B ja C vahel.

<sup>4</sup>BPD  $\geq$  36 GN, IVH III-IV, PVL III-IV, NEK II-III, ROP  $\geq$  III ja laserravi, positiivse verekülviiga sepsis.



**Joonis 1.** Surnud laste, haigus(t)ega\* ja haigusteta elulejate osakaal esmasel haiglaravi intensiivravi suunatud <math>< 32</math> GN vastündinutest.

\*Üks või enam järgnevat haigust – BPD 36 GN, IVH III-IV, PVL III-IV, NEK II-III, ROP  $\geq$  III + laserravi, positiivse verekülviiga sepsis

perioodil oluliselt väiksem kui keskuses B ja C sündinud lastel. Erineva varase ravitaktikaga keskuses A sündinud lastel esines sagedamini õhulekkesündroomi kui keskuses C (14% vs 2%,  $p = 0,003$ ), kuid väga enneaegsete laste haigestumine esmase haiglaravi jooksul ei olnud suurem kui keskuses B ja C sündinud lastel. Vastupidi, laste osakaal, kellel esines kas üks või mitu rasket, lapse edasisele arengule riski omavat haigust, oli keskuses A sündinud laste rühmas oluliselt väiksem kui keskuses B sündinud lastel (44% vs 59%,  $p = 0,036$ ). Leitud erinevus püsis statistiliselt olulisena mitmesel regressioonanalüüsil, kus välistati erinevate perinataalsete tegurite (soo, gestatsioonivannuse, sünnikaalu, üsasisesse kasvupeetuse, mitmikraseduse, antenataalse glükokortikoidravi, 1. eluminuuti Apgari hinde ja suremuse) mõju.

## ARUTELU

Meie uuring esitab väga enneaegsete vastündinute ravitulemi praeguse seisuga Eestis. Andmed on rahvastikupõhised ja võimaldavad hinnata perinataalabi regionaliseerimise tulemuslikkust ning väga enneaegsete

vastsündinute ravi kvaliteeti. Rahvastikupõhiselt kogutud andmed on usaldusväärsemad kui näiteks ühe keskuse kogutud andmed, kuna kajastavad paremini lapse elulemuse ja haigestumise väljaveateid riigi tervishoiusüsteemis (25). Nuffieldi bioetika nõukogu soovitusel peab pere, kuhu on sündimas või sündinud väga enneaegne laps, saama nüüdisaegset, rahvastikupõhist ja põhjalikku teavet selles gestatsioonivanuses enneaegse lapse ravitulemist riigis ning seda ka eluvõimelisuse piiril sündinud laste kohta (26).

Uuringuperioodil sündis 90% <math>< 32</math> GN enneaegsetest lastest III etapi naistekliinikus, mis vastab kirjanduses esitatud enneaegsete sünnituste koondamise ulatusele (14, 16, 27). Seega toimib enneaegsete sünnituste koondumine keskustesse Eestis tõhusalt.

Kõikidest <math>< 32</math> GN elusalt sündinud lastest suunati meie uuringuperioodil Eestis ravile 98%, vaid veidi vähem (88%) 22–23 GN sündinute rühmas. MOSAIC uuringu (*the Models of Organising Access to Intensive Care for the very preterm births*) andmetel sünnitustegevuse alguses elus olnud lastest suunati <math>< 24</math> GN sündinuist ravile 0% (Holland) kuni 80% (Poola), 24.–27. GNil sündinuist 64% (Holland) kuni 98% (Saksamaa) ja 28.–31. GNil sündinuist 96% (Prantsusmaa) kuni 100% (Saksamaa) (28).

2007–2008 oli Eestis intensiivravi suunatud väga enneaegsete vastündinute elulemus esmase haiglaravi lõpuks 86%, sh eri gestatsiooninädalatel sündinutel 47–96%. MOSAIC uuringu andmetel oli sünnitustegevuse alguses elus olnud <math>< 24</math> GN sündinud laste elulemus 0–10%, 24.–27. GNil sündinuist 42–81% ning 28.–31. GNil sündinuist 86–97% (28).

Seega on väga enneaegsete vastündinute ravile suunamine ja elulemus Eestis suur ning seda eriti eluvõimelisuse piiril sündinud enneaegsete puhul. Riikide raviaktiivsuse erinevused on tingitud eelkõige erisugusest suhtumisest väga enneaegsete laste hilisema elukvaliteedi väärtustamisse.

EURONIC uuringu andmetel erines vastsündinu intensiivravi lõpetamine ja/või piiramine riigiti suuresti, mistõttu peetakse sobimatuks soovitude tegemist teisele ühiskonnale (29). Küll aga rõhutatakse eluvõimelisuse piiril sündinud enneaegse lapse ravimahu otsustamisel individuaalse lähenemise ja kohalike juhiste vajalikkust (15).

Esimeste elupäevade ja -nädalate jooksul on võimalused väga enneaegse vastsündinu hilisema elukvaliteedi ennustamiseks piiratud, kuid nelja neonataalse haiguse (BPD, III-IV astme IVH, III-IV astme PVL,  $\geq$  III astme ROP) põdemine suurendab oluliselt lapse hilisema surma või neuroensoorse kahjustuse riski. Üks neist haigustest suurendab riski ebasoodsaks hilistulemiks 18. elukuul kaks korda ja kolme haiguse põdemine kolm korda (30). Nõrgemalt ilmneb negatiivne prognoos lapse edasisele arengule NEKi ja positiivse verekülviaga sepsise korral (31).

Eestis oli uuringuperioodil ravile suunatud enneaegsetest vastsündinutest eelnimetatud haigusi põdenud laste osakaal suur (51%) ja seda eriti  $< 28$  GN sündinute seas. 22.–25. GNil sündinud lastest põdesid peaaegu kõik ühte või enam nimeetatud haigust, mis püstitab küsimuse intensiivravi põhjendatuse kohta selles gestatsioonivanuses. Samas on Rootsis leitud, et aktiivse perinataalse ravistrateegia tulemusel suureneb eluvõimelisuse piiril olevate enneaegsete elussündide arv, paraneb lapse sünnijärgne seisund ja elulemus 1 aasta vanuses ilma tervise- ja arenguhäirete osakaalu suurenemiseta (32).

$< 32$  GN sündinud laste varajast haigestumist Eestis on raske võrrelda teiste riikide tulemustega, sest ravitulemid on esitatud erinevate kohortide ja diagnoosikriteeriumide alusel. Vaatamata celtoodule saab siiski öelda, et Eesti väga enneaegsete vastsündinute haigestumine on mitmete haiguste osas suurem. Eri maade uuringute alusel on  $< 1500$  g sünnikaaluga ja  $< 32$  GN vastsündinutel neonataalsete haiguste esinemine järgmine: RDS 44–69%,

BPD 16–22%, II-III astme NEK 2–9%, III-IV astme IVH 3–8%,  $\geq$  III astme ROP 3–5% (33–36).

Eesti keskuste varase ravitaktika analüüsil ilmnes erinevus hingamishäirete ravis. III etapi naistekliinikus A kasutati varast CPAP-ravi enam ja väiksem oli laste intubatsiooni vajadus esimesel elutunnil. Samuti oli keskuses A sündinud lastel kogu esmase haiglaravi jooksul oluliselt väiksem surfaktantravi ja KKV vajadus kui keskuses B ja C sündinud lastel.

21. sajandi alguses on varane CPAP-ravi võimsaks alternatiiviks kopsude kunstlikule ventilatsioonile, kusjuures ravitõhusus sõltub lapse gestatsioonivanusest. 24. GNil sündinud enneaegsete hingamishäirete varasel ravil on CPAP olnud edukas 10%-l juhtudest ja 25. GNil sündinute seas kuni 45%-l juhtudest (37, 38). Samuti vajavad selliselt ravitud lapsed oluliselt vähem surfaktantravi. Loomkatsetes on tõestatud, et CPAP-ravi hoiab alveoolid avatuna ja soodustab surfaktandi tootmist (39).

Kuigi varase CPAP-ravi rakendamisel tekib õhulekkesündroom sagedamini, väheneb lastel KKV vajadus ja kestus ning raskete neonataalsete haiguste osakaal jääb samaks või väheneb (36, 38). Vähem oluline ei ole CPAP-ravi korral lapse ebaküpse aju arengule negatiivset mõju omavate valulike protseduuride ning valuravimite väiksem vajadus võrreldes lastega, kel on raken-datud KKVd (40). Lõpliku vastuse CPAP-ravi vajaduse ja ohutuse kohta annavad käigusolevad mitmekeskelised uuringud. Seni on kliinilises töös tähtis eristada need väga enneaegsed vastsündinud, keda võiks edukalt aidata varase CPAP-raviga.

Kirjanduse andmeid varase CPAP-ravi ohutusest kinnitab meie uuringu keskuste vahelise varase ravitaktika analüüs. Kuigi vähem agressiivse raviga keskuses A sündinud lastel esines oluliselt enam õhulekkesündroomi, ei olnud neil suurem ja raskete neonataalsete haiguste esinemine suurem.

Vastsündinute tervise andmekogu alusel võib perinataal- ja neonataalabi kvaliteedi

Eestis hinnata rahuldavaks. Hästi toimib väga enneaegsete sünnituste keskustesse koondamine. Väga enneaegseid vastündinuid ravitakse Eestis aktiivselt ja laste elulemus on suur. Suur varane haigestumine vabab jätkuvat analüüsi. Väga enneaegsete vastündinute ravi hilistulemi alusel laste 2 aasta vanuses tuleb otsustada, millises mahus jätkata eluvõimelisuse piiril sündinud laste ravi. Oluline on selles patsiendirühmas individuaalne lähenemine ja kohalike käsitusjuhendite väljatöötamine.

Perinataal- ja neonataalabi edasiseks parandamiseks on Eestis vajalik väga enneaegsete vastündinute ravi jätkuv koondamine III etapi ravisutustesse ning ravi agressiivsuse vähendamine. Oluline on perinataalkeskuste loomine, et tagada loote ja vastündinu tõenduspõhise ravi järjepidevus, ning pediaatria alaeriala neonatoloogia seadustamine eriresidentuuriga. Nüüdisaegse kiiresti muutuva neonataalabi tingimustes tuleb leida võimalus riskivastündinute, sh väga enneaegsena sündinud laste ravikvaliteedi järjepidevaks seireks Eestis.

## KIRJANDUS

1. Ylppö A. Synnytyksen aiheuttamista aivo- ja hermostovioista keskosilla. *Duodecim* 1920;10–12:171–81.
2. Lubchenco LO, Horner FA, Reed LH, et al. Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age. *Am J Dis Child* 1963;106:101–15.
3. Rawlings G, Stewart A, Reynolds EO, et al. Changing prognosis for infants of very low birth weight. *Lancet* 1971;1:516–9.
4. Northway WH, Rosan JR, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357–68.
5. Raju TNK. From infant hatcheries to intensive care: some highlights of the century of neonatal medicine. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Neonatal-perinatal medicine*. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.3.
6. Lehtonen L. Keskosien muutuvana hoito. *Duodecim* 2009;125:1333–9.
7. Thakkar M, O'Shea M. The role of neonatal networks. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:105–10.
8. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:547–56.
9. Horbar JD, Rogowski J, Pisek PE, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2001;107:14–22.
10. Ormison A, Ehrenberg A. Perinataalabi regionaliseerimine. *Eesti Arst* 1997;76:556–60.
11. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M. The effect of birth in secondary or tertiary level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth register study. *Pediatrics* 2007;119:257–63.

## JÄRELDUSED

1. < 32 GN enneaegsete vastündinute intensiivravi suunamine ja elulemus esmase haiglaravi lõpuks Eestis on suur ning seda eriti eluvõimelisuse piiril (< 26 GN) sündinute seas.
2. Väga enneaegsetena sündinud laste varane haigestumine Eestis on suurem kui teistes arenenud meditsiiniabiga riikides.
3. Keskustevahelisi suuri erinevusi vastündinute ravi lähitulemis Eestis ei ole, küll aga esinevad III etapi haiglate ravitaktikas olulised erinevused.

## TÄNUAVALDUS

Avaldame siirast tänu doktor Ragnar Tunellile Rootsis ja doktor Viena Tommiskale Soomest abi eest „Vastündinute tervise andmekogu“ väljatöötamisel, Tallinna Sotsiaal- ja Tervishoiuametile ning Tallinna Lastehaigla andmekogu rahastamise, professor Mati Rahule ja Alex Baburinile epidemioloogilise nõustamise ning kõikidele lastele, peredele ja raviarstidele uuringus osalemise eest.

*liis.toome@lastehaigla.ee*

12. Chien LY, Whyte R, Aziz K, et al. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol* 2001;98:247–52.
13. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. The benefit of preterm birth at tertiary care centers is related to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:617–22.
14. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, et al. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009;124:866–74.
15. Fischer N, Steurer MA, Adams M, et al. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age < 26 weeks) in Switzerland: impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009. [Epub ahead of print]
16. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007;119:29–36.
17. Verder H, Bohlin K, Kamper J, et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009;98:1400–8.
18. Fabres J, Carlo WA, Philips V, et al. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299–305.
19. Als H, Lawhon G, Duffy F, et al. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant: medical and neurofunctional effects. *JAMA* 1994;272:853–8.



20. Saunders RP, Abraham MR, Crosby MJ, et al. Evaluation and development of potentially better practices for improving family-centered care in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2003;111:437–49.
21. Levin A. Humane neonatal care initiative. *Acta Paediatr* 1999;88:353–5.
22. Tommiska V, Östberg M, Fellman V. Parental stress in families of 2 year old extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F161–4.
23. Rushing S, Ment LR. Preterm birth: a cost benefit analysis. *Semin Perinatol* 2004;28:444–50.
24. Tellmann A, Karro H, Rudov T, Serkina V. *Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2007*. Eesti Abordiregister 1996–2007. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2008.
25. Marlow N. Population based outcomes for high risk newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F34–5.
26. Nuffield Council on Bioethics. *Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues*. London: Nuffield Council on Bioethics; 2006.
27. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:1130–8.
28. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F158–63.
29. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. EURONIC Study Group. *Lancet* 2000;355:2112–8.
30. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289:1124–9.
31. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009;123:313–8.
32. Håkansson S, Farooqi A, Holmgren PA, et al. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114:58–64.
33. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F23–8.
34. Stoelhorst GMSJ, 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.
35. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1–8.
36. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123:44–50.
37. Finer NN, Carlo WA, Duara S, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2004;114:651–7.
38. Aly H, Massaro AN, Patel K, et al. Is it safe to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005;115:1660–5.
39. Mulrooney N, Champion Z, Moss TJ, et al. Surfactant and physiologic responses of preterm lambs to continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:488–93.
40. Axelin A, Ojajärvi U, Viitanen J, et al. Promoting shorter duration of ventilator treatment decreases the number of painful procedures in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1751–5.

## SUMMARY

### Short-term outcome of very low gestational age (VLGA) infants in Estonia

**OBJECTIVES.** The aim of this prospective nationwide study was to describe the characteristics, mortality, and morbidity of VLGA infants born in Estonia in 2007–2008.

**METHODS.** The study population included all live-born VLGA (gestational age 22+0 – 31+6) infants admitted to the neonatal intensive care unit in Estonia in 2007–2008. The infants were followed until discharge or death. Data for the study were drawn from the neonatal register.

**RESULTS.** A total of 360 VLGA infants were live-born, 353 (98%) were admitted to the neonatal intensive care unit and 86%

of them survived until discharge. Of the children 51% had one or more neonatal morbidities predicting the risk of late neurosensory impairment. Clear hospital differences were detected in the early management of respiratory disorders.

**CONCLUSIONS.** The management of VLGA infants in Estonia is active and their survival rate is high. The morbidity of the infants born in gestational weeks 22 to 25 was high but it decreased rapidly with increasing maturity. However, before the overall outcome of VLGA infants can be evaluated, the results of long-term follow-up should be taken into consideration.