

## Vastsündinute sepsise interdistsiplinaarne käsitus tõi riigi teaduspreemia

Tartu Ülikooli meditsiinilise mikrobioloogia professor Irja Lutsar ning laste intensiivravi ja farmakoteraapia professor Tuuli Metsvaht said tänavuse riigi teaduspreemia arstiteaduse alal tööde tsükli „Vastsündinute sepsise interdistsiplinaarne käsitus“ eest. Teaduspreemia saajad tutvustasid oma töid Med24 toimetajale Madis Filippovile.

### Palun selgitage, millistest töödest tsükkel koosnes ja mis oli nende tööde eesmärk?

**Irja Lutsar:** Ega me pole kunagi seadnud eesmärgiks saada au ja kuulsust või teaduspreemiat. Eesmärk oli teha laste infektsioonide koha pealt ära nii palju, et suremus väheneks, laste tervis paraneks ja oleks võimalikult vähe hilisemaid terviseprobleeme. Kindlasti tuleb rõhutada, et Eesti vastsündinute suremuse näitajad on maailmas absoluutses tipus, oleme sellega kolme parima riigi hulgas.

**Tuuli Metsvaht:** Nende uuringute algul sai selgeks, et tegelikult laste erinevates vanuserühmades, aga ennekõike vastsündinutele, ei ole teistel gruppidel tehtud uuringud lihtsalt ekstrapoleeritavad. Sealt tuligi arusaam, et kui tahame vastsündinute kohta soovitusi anda, siis peame neid uurima. Uuringutsükkel laienes antibakteriaalsete ravimite uuringutest põhjuste selgitamise, geneetiliste variatsioonide uurimise või vähemalt kompamiseni ja ka sümptomaatilise ravi lähenemiseni sepsise kontekstis.

**Lutsar:** Ma lisaksin juurde, et selle kõige taga on tegelikult 15 aasta töö. Kui tulin 15 aasta eest Eestisse tagasi, oli Tuuli Metsvaht oma karjääri alguses selles mõttes, et ta oli juba väga hea arst, aga tahtis ka teaduses edasi minna. Kõige juures on väga palju mänginud rolli juhuse. See, et just Tuuli oli minu doktorant ja keskkond oli väga sobiv. Nüüd



Irja Lutsar

on nende uuringute taga juba suur grupp.

### Kui keeruline oli viimastel aastatel, just pandeemia ajal seda kõike läbi viia?

**Lutsar:** Väga paljud asjad olid meil varem valmis tehtud, uuringud käima pandud, aga paratamatult mõjutas pandeemia nii neid uuringuid kui ka mind isiklikult, kuna pidin tegelema muude teemadega. Teine väga raske asi oli see, et oma rahvusvahelisi partnereid, kellega me muidu regulaarselt kohtusime, me pandeemia ajal näost näkku peaaegu ei näinudki. Kui sul on mõni idee, siis pead seda ju kellegi peal testima, aga Eesti on selleks liiga väike riik.

**Metsvaht:** Kui esialgu võis see isegi kergendusena tunduda, et neid kohtumisi väljaspool Eestit oli pigem



Tuuli Metsvaht

vähem, sest see jättis aega muudeks tegevusteks, siis ühel hetkel tundsi me küll väga suurt puudust sellest, et samast asjast mõtlevad inimesed istuksid ühel hetkel ühe laua taga. Nii saavad paljud asjad selgemaks kui ekraanide vahendusel. Tegelikult alles selle barjääri murdamine näitas kogu sügavuses, millest me ilma olime jäänud.

**Lutsar:** Asju ei õpita ainult konverentsisaalis, vaid sageli need ideed, mida võiks edasi arendada, tekivad õhtusöökide ajal või õhtul hotelli fuajees istudes ja kellegagi juttu ajades. Sealt tulevad tulevase elu ideed.

### Palun tutvustage oma teadustööde tulemusi.

**Lutsar:** Tulemusi on väga palju. Kõigepealt tahtsime vastata küsimusele, kust saab vastsündinu selle

tekitaja, mis tal sepsise põhjustab? Selleks on kaks võimalust. Esiteks võivad olla haigla infektsioonikontrolli reeglid ja/või nende täitmine kehvad, näiteks ei pesta korralikult käsi või ei kanta kindaid vms. Seda on kergem vältida, aga mis tuleb veel vastsündinute korral sageli kõne alla, on see, et need mikroobid pärinevad nende enda mikrofloorast, näiteks seedetraktist. Oma väga palju refereeritud töös näitasime selgelt ära, et need mikroobid, mis põhjustasid haigust, olid tegelikult juba enne seedetraktis olemas. Sellega on väga raske võidelda!

Teine asi, millega me praegu edasi liigume, on põhimõte, et üks suurus ei sobi kõigile. Ühekilone laps ei ole täiskasvanust lihtsalt 70 korda väiksem, kelle puhul tuleb kõik doosid 70ga jagada. Tegu on täiesti omaette elundisüsteemiga ja ka kõik need ühekiloselised lapsed ei ole ühesugused.

Need on võib-olla need teemad, mis välja tuua, aga oleme teinud terve rea vastsündinute kliinilisi uuringuid rahvusvahelistes gruppides.

**Metsvaht:** Nendest vastsündinu kolonisatsiooniuuringutest ehk sellest, kuidas üldse mikroobid jõuavad vastsündinu juurde ja tekitavad vastava potentsiaali korral sepsist, oleme astunud sammu edasi sinnapoole, kuidas seda varast kolonisatsiooni mõjutada. Seda ei ole väga veenvalt näidatud. Nüüd on kohe ilmumas üks Tallinnas tehtud uuring, kus me oleme püüdnud perekeskse vastsündinute intensiivravi meetmetega mõjutada seda, millega koloniseerub vastsündinu oma varases eluetapis ja kas me seal saame mingisuguse kaitse tõsiste infektsioonide vastu. Esimesed tulemused on avaldamisel, kuid andmeanalüüs on osaliselt veel käimas.

Hästi tõsiselt oleme olnud pühenud ravimite annustamisele vastsündinutel. Nagu Irja Lutsar juba ütles, üks doos ei sobi kõigile. Kui mina noore arstina alustasin, siis oli nõuanne, mille vanemad kolleegid

mulle andsid, et kui ampullis on 10 ml, siis doos on umbes 1 ml, ning kui ampullis on 1 ml, siis doos on umbes 0,1 ml. See on muidugi veidi äärmustatud, aga üldjoontes tuli niimoodi orienteeruda ligikaudu kolmest kilost kahekümneni. Tegelikult ei ole need doosid üks ühele ekstrapoleeritavad. Ravimid peavad olema uuritud konkreetsetes populatsioonides ja veelgi parem kui ravimekspositsiooni, s.t seda, millise ravimikontsentratsiooni tagab konkreetne ravimi annus, on hinnatud koos efektiivsuse ja ohutusega.

Toon välja veel ühe huvitava asja, mis on selles tööde tsükli sees. Sepsis ei ole ainult bakterid ja antibiootikumid, vaid selles osaleb ka peremees ja suur osa sellest, kas see haigus võib muutuda eluohtlikuks, on peremehe vastusel haigusele või bakteri sattumisele vereringesse. Oleme vaadanud vereringet mõjutavate ravimite toimeid enneaegsetel vastsündinutel ja ühe osana sellest, kuidas geenid mõjutavad ravimivastust. Meie uurisime näiteks geneetiliste variatsioonide mõju sepsise puhul vastsündinutel sageli kasutatava südame-veresoonkonna tööd mõjutava ravimi dobutamiini toimele. See on üks asi, millega tahame tulevikus kindlasti edasi minna. Selles valdkonnas puuduvad mujalt maailmast andmed. Avaldasime oma artikli ajakirjas *British Journal of Clinical Pharmacology*, mis on selle valdkonna tipp, ning mõlemad retsensendid ütlesid, et neil pole millegagi võrrelda. Oma uuringuga leidsime, et samadel geenivariantidel võib täiskasvanuja vastsündinueas olla erinev mõju. Näiteks võib südameravimi mõju olla täiskasvanul ja vastsündinul täiesti vastupidine. Ehk siis geenid ei pruugi ontogeneesi erinevatel etappidel toimida alati samasuunaliselt. See on veel üks põhjus, miks meil on vaja vaadata vastsündinute gruppi äärmiselt tõsiselt ja detailselt. Ekstrapoleerimine saab põhineda ainult teadmisel, et alused on õiged.

Nii et kui Teaduste Akadeemia preemia tutvustuses oli öeldud teie

tööde kohta nelja-aastane tsükkel, siis see ei ole tegelikult kindla lõpu ja algusega asi?

**Lutsar:** Ei, olgem ausad, ainult nelja aastaga midagi avastada ja publitseerida on võimatu. See on olnud 15-aastase töö tulemus. Ka Alexander Flemingu poolt antibiootikumide avastamine ei toimunud päriselt nii, nagu me praegu kõik teame, et ta läks Šotimaale golfi mängima, tuli kahe nädala pärast tagasi ja siis see kasvas Petri tassi peal.

### Kuidas te oma teemaga edasi lähete?

**Lutsar:** Plaan ongi minna rohkem personaalsema suuna peale ja arendada edasi seda mõtet, et üks suurus ei sobi kõigile. Juba on välja töötatud valemeid, kuidas minna individuaalse doseerimise teed. Aga see ei pea olema kõigile. Enamus haigeid võib võtta ka edaspidi näiteks kaks tabletti kolm korda päevas ja see töötab nende puhul väga hästi, aga individuaalne doseerimine on oluline just nende haigete jaoks, kellega Tuuli Metsvaht iga päev tegeleb. Nende jaoks, kes ei kaalu kilogrammigi, kes on kriitilises seisundis, kelle organid on kahjustatud. Peame mõtlema, kuidas arvutit ja tehisintellekti kasutades töötada välja individuaalne doseerimine sellele väiksele grupile nii, et see oleks ka arstile mugav. Ega arstid ei hakka ju tundide kaupa valemeid läbi arvutama. Me tahame personaalseid doosikalkulaatoreid, just eriti kitsa terapeutilise aknaga ravimitele.

**Metsvaht:** Sepsise kontekstis, nagu üleüldse, on alati kõige parem haiguse vältimine. Ravi puhul on olulised personaalne või perekeskne intensiivravi. Me oleme täna osalised ühes rahvusvahelises projektis, mis tegeleb spetsiifiliste haiglasese infektsiooni leviku kontrolli meetmete testimisega. Üks suund on panna vastsündinu võimalikult sellisesse keskkonda, kus ta loodus-

päraselt peaks olema, ja vaadata, kas see aitab, kui palju ja mida sinna juurde veel oleks vaja. Teine on personaalsem lähenemine erinevate ravimirühmade võtmes. Meditsiin kogutakse järjest rohkem andmeid, kuid nad on praegu vähe kasutatud. Sealt võiksid tulla individualiseeritud lahendused, mis võtavad selle konkreetse olukorra nüanssideni arvesse. Selle tööga oleme üsna alguses.

**Lutsar:** Kui see kõik kokku võtta, siis meie praegune loosung on, et üks suurus ei sobi kõigile ja tahame enda teenistusse arvatit või tehisingitellekti. Kuidas seda täpselt teha, seda me praegu ei tea.

## Kuidas on uued teadmised juba praktikasse võetud?

**Lutsar:** Näiteks selle uuringu, mille Tuuli Metsvaht tegi oma doktoritöö raames, kus ta vaatas väga tavaliste antibiootikumide nagu ampitsilliini ja penitsilliini mõju, et vältida vast-sündinu varase sepsise kujunemist või hinnata varase antibakteriaalse ravi mõju, võtsid inglased oma NICE

*guideline*'i. Need on midagi rohkemat kui ainult Ühendkuningriigi juhised, sest neid kasutab kogu maailm. Ka me ise, nii kui me tulemused saime ja saime aru, et need on õiged, andsime kohe ravijuhistesse sisendi selle kohta, kellel kasutada penitsilliini ja kellel ampitsilliini. Me oleme ka palju ülevaateartikleid kirjutanud, kus on annustamissoovitused vast-sündinutele.

**Metsvaht:** Meie töö algas penitsilliini doosidest sügavalt enneaegsetele. See ravim on küll juba 70 aastat vana, aga mitte kunagi polnud vaadatud, missugused peaksid olema doosid sellele grupile. Rahvusvahelistesse juhistesse on jõudnud ka mitmed teised hilisinfektsioonide raviks kasutatavate ravimite annused.

## Kas soovikiste midagi veel oma tööde tsükli raames lisada?

**Lutsar:** On täiesti selge, et kogu seda tööd ei ole teinud kaks inimest. Selle taga on väga paljude inimeste töö, alustades peredest, kes on olnud nõus meie uuringutes osalema. Me

oleme ju teinud väga palju uuringuid vast-sündinutega, kelle seisund ei ole kõige parem, kelle perekond ei tea, kuidas asi hakkab minema, aga nad on ikkagi olnud nõus uuringus osalema. Uuringutega on olnud seotud paljud arstid, õed, hooldajad, erinevad spetsialistid nagu ravimikontsentratsioonide määravad, keemikud, mikrobioloogia labori inimesed, kes on mikroobe külvanud, administraatorid ja rahvusvahelised partnerid.

**Metsvaht:** Toon veel välja arvutiteaduste instituudi spetsialistid. Kindlasti tahaksin kõiki neid inimesi tänada, kes on panustanud. Teadustöö tegemine viib sind elus kokku inimestega, keda sa muidu ei kohtaks, kuid kellega sul võib olla palju ühist pinda, mille pealt teha mitte ainult teadustööd, vaid ka muid elulisi asju arutada, kellelt nõu ja tuge saada ja kellele seda pakkuda.

**Lutsar:** Kuna oleme emad ja vana-emad, siis peab ära mainima, et ka ilma perekonna toeta ei teeks meist keegi suurt midagi. Aitäh!

## LÜHIDALT

### Raseduse ajal infektsioone põdenud naiste järglastel on lapseas suur leukeemiasse haigestumise risk

Leukeemia on üks sagedasim lapseas esinev pahaloomuline kasvaja. Võimalik, et juba intrauteriinses perioodis kujunevad lootel leukeemiaga seonduvad kromosoomimuutused. Selle põhjuseks võivad olla ema infektsioonid või muud ema immuunsust mõjutavad tegurid raseduse ajal.

Rahvusvaheline tööriühm analüüsis 7 Taani terviseandmete registri andmeil aastatel

1978–2015 Taanis sündinud 2 222 797 lapse (51,3% olid poisid) haigestumist leukeemiasse enne 15. eluaastat ja selle seost ema infektsioonide põdemisega raseduse ajal. Analüüsist arvati välja mitmikrasedusest sündinud ja Downi tõbe põdevad lapsed.

Kokku umbes 27 miljoni isikaasta vältel haigestus ägedasse leukeemiasse 1307 last (1050 ägedasse lümfoblastilisse leukeemiasse, 105 ägedasse müeloblastilisse leukeemiasse, 92 muusse ägeda leukeemia vormi). Raseduse ajal mõnd infektsiooni põdenud naiste järglastel oli leukeemia

risk 35% võrra suurem kui lastel, kelle ema raseduse ajal infektsioone ei põdenud. Sealjuures suurendasid raseduse ajal põetud genitaaltrakti ja urotrakti infektsioonid järglaste leukeemiariski vastavalt 142% ja 65%. Järglaste ajukasvaja, lümfoomi või teiste lapseas esinevate pahaloomuliste kasvajate riski ja ema raseduse ajal põetud infektsioonide vahelist seost uuringus ei ilmnenud.

### REFEREERITUD

He JR, Yu Y, Fang F, et al. Evaluation of maternal infection during pregnancy and childhood leukemia among offspring in Denmark. *JAMA Netw Open* 2023;6:e230133.