

Väga enneaegsete vastsündinute varajaste hingamishäirete ravitaktika kolme perioodi võrdluses Ida-Tallinna Keskhaiglas

Pille Andresson¹, Annika Tiit¹, Marika Tammaru², Kati Korjus¹, Kadri Margus¹, Anette Aija³, Liis Toome³



Pille Andresson

Sissejuhatus. Esimestel elutundidel ja -päevadel väga enneaegsele vastsündinule rakendatud hingamishäirete ravil on mõju lapse neonataalsele haigestumisele ning hilisemale tervisele ja arengule.

Eesmärk. Analüüsida Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) naistekliinikus elusalt sündinud väga väikese gestatsioonivanusega (VVGV; sünd < 32.⁺⁰ nädalal) vastsündinute varajaste hingamishäirete ravitaktikat kolmes kohordis ning võrrelda neonataalse haigestumise esinemissagedust ja neonataalsete haigusteta elulejate osakaalu vaadeldud perioodidel.

Metoodika. Uuritavateks olid perioodidel 2002–2003 (kohort '02), 2007–2008 (kohort '07) ja 2011–2012 (kohort '11) ITKs elusalt sündinud VVGV-lapsed. Andmed koguti aastatest 2002–2003 tagasisivaatavalt ning perioodidel 2007–2008 ja 2011–2012 edasisivaatavalt. Kogutavate tunnuste määratlused olid kolmel perioodil samad. VVGV-lastel šansse haigusteta elulemiseks esimese haiglaravi lõpul võrreldi kohorditi mitmesel logistilisel regressioonanalüüsil kohandatuna lapse ravitulemit mõjutavatele perinataalsetele tunnustele.

Tulemused. Kolme perioodi võrdluses oli ajas vähenenud invasiivse hingamistoetuse alustamine, suurenenud oli pideva positiivse rõhu rakendamine hingamisteedes (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) koos selektiivse surfaktandi manustamisega INSURE-meetodil (*INTubatio-SURfactant-Extubatio*). Sünnijärgse CPAP-ravi ebaõnnestumine vähenes 36%-lt kohordis '02 6%-ni kohordis '11 ($p = 0,001$) ja invasiivse hingamistoetuse vajadus esmasel haiglaravil 60%-lt kohordis '02 20%-ni kohordis '11 ($p = 0,001$). Võrreldes kohordiga '02 oli kohordis '07 sündinud VVGV-vastsündinul 1,9 (95% usaldusvahemik (uv) 1,0–3,5) ja kohordis '11 5,5 (95% uv 2,4–12,6) korda suurem kohandatud šanss neonataalsete haigusteta elulemiseks.

Järeldused. ITK kliiniline kogemus näitab varase CPAP-ravi ja INSURE-meetodi teostatavust ning ohutust VVGV-vastsündinutel. Vähem intensiivne hingamishäirete ravitaktika võib suurendada VVGV-lastel seas neonataalsete haigusteta elulejate osakaalu.

Enneaegsete vastsündinute sünni järel kujunev respiratoorne düstressisündroom (RDS) on äge hingamispuudulikkus, mille peamisteks põhjusteks on kopsude ebaküpsus ja surfaktandi puudulikkus (1). RDS on kõige sagedasem haigusseisund väga väikese gestatsioonivanusega (VVGV, sünd < 32.⁺⁰ gestatsiooninädalal) vastsündinutel (1). Lisaks VVGV-le on RDSi riskitegurid meessugu, sünd mitmikuna, ema diabeet,

rasedus- ja sünnitusaegsed verejooksud, keisrilõige ning perinataalne asfüksia. RDSi eest kaitsevad lootevee enneaegne puhkemine, üsasisene kasvupeetus ja antenataalne glükokortikoidravi loote kopsude ettevalmistuseks (1, 2).

Kuigi 80% VVGV-lastest hingab sünni järel ise, vajavad peaaegu kõik VVGV-vastsündinud pärast sündi mingis mahu hingamistoetust (1, 3). RDSi ravis rakendatava

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla perinataalkeskus,

² Ida-Tallinna Keskhaigla teadusosakond,

³ Tallinna Lastehaigla vastsündinute ja imikute osakond

Kirjavahetajaautor:
Pille Andresson
pille.andresson@itk.ee

Võtmesõnad:
väga enneaegsed vastsündinud, pidev positiivne rõhk hingamisteedes, INSURE-meetod, bronhopulmonaalne düsplasia

hingamistoetuse eesmärk on saavutada ja säilitada normaalne gaasivahetus kopsudes, viia miinimumini kopsukahjustuse risk, vähendada lapse hingamistööd ning tagada lapse heaolu (4).

Hingamistoetuse vajadus ja valikud sünni järel sõltuvad ema rasedus- ja sünnitusaegsetest haigustest, lapse gestatsioonivanusest (GV) sünnil ja RDSi raskusastmest. Teadusuuringute tulemused ja kliiniline kogemus toetavad VVGv-lastel RDSi ravi suundumust väiksemale agressiivsusele (5). Endotrahheaalse intubatsiooni (ETI) ja invasiivse hingamistoetuse (IHT) alternatiivina on sünnitustoa kasutusele võetud mitteinvasiivse hingamistoetuse (MIHT) meetodid (6–8). MIHT läbiviimiseks on kasutusel pideva positiivse rõhu rakendamine hingamisteedes (*continuous positive airway pressure*, CPAP), nasaalne vahelduva positiivse rõhuga ventilatsioon (*nasal intermittent positive pressure ventilation*, NIPPV) ja suure pealevooluga ninakanüül niisutatud õhu-hapniku segu manustamiseks (*humidified high-flow nasal cannula*, HFNC) (9, 10).

Hiljutised kliinilised uuringud näitavad, et sünnijärgsel CPAP-ravi alustamisel väheneb ETI ja IHT vajadus ning lüheneb IHT kestus. Samuti väheneb surmade ja enneaegse lapse kroonilise kopsuhaiguse ehk bronhopulmonaalse düsplaasia (BPD) esinemissagedus ning lapse hilisemale arengule negatiivset toimet omava postnataalse kortikosteroidravi vajadus (6–8, 11–13). Viimane on siiani kasutusel raske BPD raviskeemis IHTst võõrutamisel. Varase CPAP-ravi rakendamisel on oht õhulekkesündroomide tekkeks (14).

Rakendatud ravi tõhusus sõltub lapse GVst sünnil ja RDSi raskusastmest. Kirjanduse andmetel alustatakse pärast sündi MIHTd 95–99%-l VVGv-vastsündinutest (3). CPAP-toetus on osutunud RDSi varasel ravil edukaks 20%-l juhudest 23.⁺⁰–24.⁺⁶GN-l ja 50%-l juhudest 25.⁺⁰–25.⁺⁶ GN-l sündinud lastel (3, 15).

Alates 1990. aastatest on surfaktantravi tunnustatud efektiivse ja ohutu meetodina VVGv-lastel RDSi ravis. Juhuslikustatud uuringute metaanalüüsid on näidanud, et surfaktandi manustamine RDSiga enneaegsetele vastsündinutele vähendab laste suremust, õhulekkesündroomide esinemissagedust ja BPD kujunemise riski (6–8, 10, 12). Seejuures tuleks surfaktantravi

rakendada haiguse võimalikult varajases arengujärgus (11, 16–20).

Surfaktandi manustamine intubatsioonitoru kaudu IHT-l olevale lapsele on asendumas surfaktandi manustamise vähem või mitteinvasiivsete meetoditega. Euroopa RDSi ravijuhendis on soovitatud surfaktanti manustada INSURE-meetodil (*Inubatio-SURfactant-Extubatio*), mille korral MIHT-l olev laps intubeeritakse ravimi manustamiseks ja seejärel kiirelt ekstubeeritakse (8, 11, 21). INSURE-meetodi rakendamine vähendab IHT vajadust ja BPD esinemissagedust (8, 12, 17).

VVGv-vastsündinute ravi peaeesmärk on viia miinimumini lapse edaspidist tervist ja arengut mõjutav neonataalne haigestumine, eeskätt vältides väga enneaegsele lapsele spetsiifilist BPDD, intraventrikulaarset hemorraagiat (IVH), tsüstilist periventrikulaarset leukomalaatsiat (PVL), enneaegsete retinopaatiate (ROP) ja nekrotiseerivat enterokoliiti (NEK), ning hoida ära raskete tüsistuste teket ja surma (22, 23). Näidatud on esimestel elutundidel ja -päevadel VVGv-vastsündinutele rakendatud vähem agressiivse RDSi ravitaktika seost laste suremuse ja neonataalse haigestumuse vähenemisega ning positiivset mõju hilisemale tervisele ja arengule (23, 24).

Vaatamata kiirele neonataalmeditsiini arengule ja VVGv-lastel paranenud elulemusele, on BPD jätkuvalt enneaegsete vastsündinute lühi- ja pikaajaliste terviseprobleemide oluline põhjus (25). *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) on defineerinud BPDD seisundina, mille korral veel 36. postmenstruaalnädalal (PMN) esineb lapsel hapnikust sõltuvus ja/või hingamistoetuse vajadus. *Vermont Oxford Network*'i (VON) 2010. aastal avaldatud andmetel varieerub BPD esinemissagedus VVGv-lastel keskuseti 12–32%. BPD riskiteguriteks VVGv-enneaegsetel lastel on nii IHT vajadus enne 48. elutundi kui ka IHT pikk kestus. Pikaajalise IHTga võivad kaasneda volu-, baro- ja biotrauma ning hüperoksia, mis on omakorda BPD riskitegurid (26). Volutrauma riski võib vähendada lubatud hüperkapnia ehk lubatud kõrgem süsinikdioksiidi osarõhk arteriaalses veres (PaCO₂ 50–65 mm Hg). Juhuslikustatud uuringutes VVGv-lastel on kirjeldatud permessiivse hüperkapnia ja hüpokseemia grupis vähem kopsukahjustusi, väiksemat vajadust IHTks ning BPD ja suremuse

vähendamise trendi (27). Kaasnevalt võib lubatud hüperkapnia vältida hüpokapniast ($\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mm Hg}$) põhjustatud ajuhüperperfusiooni ja sellest tingitud ajukahjustuse, eeskätt tsüstilise PVLi kujunemist. Optimaalsed arteriaalsete veregaaside (PaCO_2 ja $\text{PaO}_2/\text{SaO}_2$) piirid erineva GV ja sünnijärgse vanusega enneaegsetel lastel vajavad veel täpsustamist (27).

IVH korral tekib verejooks aju külgtaskestesse ja/või vatsakesi ümbritsevasse ajukoosse (1). 2009. aastal avaldatud VONI andmete kohaselt varieerub IVH esinemisagedus sõltuvalt GVst 10–40%. VVGVLaste IVH esinemisagedust vähendab MIHT varajases RDSi ravis (23). IVH esinemise tõenäosust suurendavad hemodünaamiliselt oluline avatud arterioosjuha (*patent ductus arteriosus*, PDA) ja ebastabiilse seisundiga VVGV-vastsündinu postnataalne transport (20).

Arterioosjuha ühendab loote kopsuarterit ja aorti. PDA esineb sõltuvalt GVst 17–93%-l VVGVLastest, arterioosjuha sulgub spontaanselt 54–79% juhtudel (1). PDA spontaansele sulgumisele võib kaasa aidata varane CPAP-ravi ning kõrgema positiivse lõppekspiratoorse rõhu (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) kasutus (19). Vere voolamine aordist kopsuvereringesse suurendab vere hulka kopsudes, mistõttu võib PDA süvendada enneaegsete laste hingamisprobleeme. VVGVLastel on PDA

seotud BPD, NEK ja IVH esinemise suurenemisega (19).

RDSi varase ravitaktika valiku ja ROP esinemisageduse vahel ei ole leitud otsest seost (23). Kaudselt võib RDSi ravitaktika mõjutada ROP teket hüperoksia, permisiiivse hüperkapnia, hüpokseemia ning sagedast abistavat ventilatsiooni vajavate apnoede esinemise kaudu (28).

Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) on regionaalse vastutusala kõrgema etapi sünnitushaigla Põhja-Eestis, kuhu tsentraliseeritakse maakondadest kõik VVGV-sünnitused. ITKst transporditakse VVGV-lapsed sõltuvalt lapse seisundist ja vanusest kas Tallinna Lastehaigla (TLH) lasteintensiivravi osakonda (LIRO) IHTks ja/või operatiivseks raviks või TLH vastsündinute ja imikute osakonda järeldraviks.

ITK naistekliinikus VVGV-vastsündinute varajase RDSi käsitlusjuhendis on peamisi ravitaktika printsiipe muudetud, lähtudes suuremahuliste uuringute tulemustest ja rahvusvahelistest ravijuhenditest, kus on jõuliselt toetatud pehmemale intensiivravi üleminekut (vt tabel 1).

Käesoleva analüüsi eesmärk oli kirjeldada VVGV-vastsündinute RDSi ravitaktikat kolme perioodi (2001–2002, 2007–2008, 2011–2012) võrdluses ning hinnata neonaalse haigestumise esinemisagedust ja neonataalsete haigusteta elulejate osakaalu nimetatud perioodidel ITKs.

Tabel 1. Ida-Tallinna Keskhaiglas sündinud väga väikese gestatsioonivanusega (< 32.⁺⁰ nädalat) enneaegsete laste sünnijärgsete varajaste hingamishäirete ravijuhised

	2002–2003 ('02)	2007–2008 ('07)	2011–2012 ('11)
Hingamishäirete käsitlus sünnitustoa	Kopsude ventilatsioon hapnikuga Ambu koti ja maski abil Rutiinne endotrahheaalne intubatsioon kõigil $\leq 30.^{+0}$ GN-il sündinuil	Kopsude ventilatsioon hapnikuga Ambu koti ja maski abil Valikuline endotrahheaalne intubatsioon, lähtudes objektiivsest leiust	Kopsude ventilatsioon Neopuffiga (Neopuff™ Infant T-Piece Resuscitator) PIP 20 cm H ₂ O ja PEEP 5 cm H ₂ O Valikuline endotrahheaalne intubatsioon, lähtudes objektiivsest leiust
FiO ₂	FiO ₂ 1,0	FiO ₂ 1,0	Tiitritud FiO ₂ (0,21–0,3) vastavalt SpO ₂ väärtusele
Surfaktant	Sünnitusmajas ei manustatud	Profülaktiline, kõigil $\leq 26.^{+0}$ GNil sündinuil järgneva invasiivse ventilatsiooniga	Selektiivne INSURE-meetodil, < 26. ⁺⁰ GNil sündinuil FiO ₂ vajadus > 0,3 ja $\geq 26.^{+0}$ GNil sündinuil FiO ₂ vajadus > 0,4
PaCO ₂	Normokapnia, 30–40 mm Hg	Normokapnia, 30–40 mm Hg	Lubatud hüperkapnia (<i>permissive hypercapnia</i>) PaCO ₂ 50–65 mm Hg
CPAP	Juhuslik	Hingamishäirete kujunemisel varane ravi (E.M.E. Infant Flow® nCPAP System'i binasaalsed ninakanüülid) Maksimaalne PEEP 5 cm H ₂ O	Alates sünnist kõigil VVGV- enneaegsetel (E.M.E. Infant Flow® nCPAP System'i binasaalsed ninakanüülid) Maksimaalne PEEP kuni 8 cm H ₂ O

CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) – pidev positiivne rõhk hingamisteedes; FiO₂ (*Fraction of Inspired Oxygen*) – hapniku sisaldus sissehingatavas õhus; GN – gestatsiooninädal; INSURE (*Intubate-SURfactant-Extubate*) – intubatsioon-surfaktant-ekstubatsioon; PaCO₂ – süsinikdioksiidi osarõhk arteriaalses veres; PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) – positiivne lõppekspiratoorne rõhk; PIP (*Peak Inspiratory Pressure*) – tippinspiratoorne rõhk; SpO₂ – hemoglobiini hapnikuga küllastatus

METOODID

Uuritavateks olid kõik perioodidel 01.01.2002–31.12.2003 (kohort '02), 01.01.2007–31.12.2008 (kohort '07) ja 01.05.2011–30.04.2012 (kohort '11) ITK naistekliinikus elusalt sündinud VVGV-lapsed. Kohortides '02 ja '07 tehti analüüs Eesti rahvastikupõhise (21) ning kohordis '11 rahvusvahelise uuringu (*Effective Perinatal Care in Europe*, EPICE) (29) tarbeks kogutud andmete põhjal.

Kohortides '07 ja '11 koguti andmed edasivaatavalt ning kohordis '02 tagasi-vaatavalt. Kogutud andmed olid kõikides kohortides eelnevalt defineeritud ja võrreldavad ning varem kirjeldatud (21). Ainsa erinevusena jälgiti lapsi kohortides '02 ja '07 ROP kujunemise suhtes reetina lõpliku vaskulariseerumiseni (ka esmase haiglaravi järel) ning kohordis '11 esmase haiglaravi lõpuni, mistõttu kohordis '11 koguti käesoleva analüüsi tarbeks lisaandmeid tagasivaatavalt laste elektroonsetest haiguslugudest reetina vaskulariseerimise lõpuni.

MIHT oli defineeritud kui ETI-ta hingamistoetus, mille rakendamiseks kasutati vaadeldud perioodidel ninakanüülide või -maskide kaudu tehtavat CPAP-ravi. Tehtud analüüsis peeti varajast CPAP-ravi ebaõnnestunuks, kui vajadus IHTks kujunes enne lapse 72. elutundi (3, 18).

Haigusteta elulejaks peeti vastsündinut, kes oli elus esmase haiglaravi lõpul ning haiglaravi jooksul ei põdenud ühtegi enneaegse lapse arengut mõjutavat neonataalset haigust (III–IV astme IVH, tsüstiline PVL,

II–III staadiumi NEK, positiivse verekülviga hiline (> 72 elutundi) sepsis, BPD, ravivajadusega ≥ III staadiumi ROP).

Andmeanalüüs tehti Stata 11.2 vahenditega. Kategooriliste tunnuste puhul on andmeesituseks kasutatud osakaalusid protsentidena, pidevate tunnuste korral on toodud keskmine ja standardhälve või mediaan ja kvartiilide vahemik. Analüütilise statistika meetoditest on kohortide võrdlemisel vastavalt andmete tüübile ja jaotusele kasutatud hii-ruut-, Fisheri, Kruskali-Wallise või Wilcoxon'i astaksumma testi. Mitmese võrdluse korral on rakendatud Bonferroni korrigeerimise. Haigusteta elulemise šansside võrdlus kohortide kaupa on tehtud logistilise regressioonanalüüsiga. Seos haigusteta elulemise ja kohorti kuulumise vahel on kohandatud potentsiaalsetele segavatele teguritele, mille valikul on võetud arvesse nii tunnustevahelisi seoseid uuringu andmebaasis kui ka teoreetilist teavet võimalike seoste kohta. Seosed on arvatud statistiliselt olulisteks p-väärtusel < 0,05.

Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee kiitis heaks Eesti rahvastikupõhise uuringu (21) ja Eesti keskuste osalemise rahvusvahelises EPICE-uuringus (29).

TULEMUSED

Vaadeldud ajavahemikel 2002–2003, 2007–2008 ja 2011–2012 sündis ITK naistekliinikus elusalt vastavalt 123, 140 ja 70 VVGV-last.

Vastsündinute perinataalsed andmed on esitatud tabelis 2. Kohortide vahel ei

Tabel 2. Ida-Tallinna Keskhaiglas elusalt sündinud väga väikese gestatsioonivanusega (< 32.⁺⁰ nädalat) enneaegsete laste ja nende emade perinataalsed andmed

Tunnus	2002–2003 ('02) (n = 123)	2007–2008 ('07) (n = 140)	2011–2012 ('11) (n = 70)	Erinevus rühmade vahel, p-väärtus
Sünnikaal, keskmine (SD), g	1191 (391)	1243 (447)	1316 (391)	0,143
Gestatsioonivanus, keskmine (SD), nädalad	27,9 (2,5)	28,1 (2,6)	28,8 (1,9)	0,097
Lootevete enneaegne puhkemine*, n (%)	58 (48,7)	59 (42,1)	16 (22,9)	0,002
Preeklampsia, n (%)	19 (15,5)	23 (16,4)	9 (12,9)	0,794
Platsenta irdumine, n (%)	17 (18,8)	9 (6,4)	9 (18,6)	0,024
Antenataalne glükokortikoidravi, n (%)	99 (80,5)	123 (87,9)	67 (95,7)	0,010
Keisrilõige, n (%)	53 (43,1)	80 (57,1)	40 (57,1)	0,046
Mitmik, n (%)	15 (12,2)	32 (22,9)	13 (18,6)	0,080
Meessugu, n (%)	66 (53,7)	72 (51,4)	38 (54,3)	0,903
Väike sünnikaal gestatsioonivanuse kohta**, n (%)	5 (4,1)	5 (3,6)	7 (10,0)	0,110
Nabaarteri pH < 7,2, n (%)	20 (20,4)	9 (6,9)	3 (4,6)	0,001

* Veeta periood > 120 tunni
 ** Sünnikaal < 10 protsentiili
 SD – standardhälve

esinenud laste keskmise sünnikaalu, GV ja soo statistiliselt olulist erinevust, samuti ei erinenud oluliselt mitmikute ja GV kohta väikese sünnikaaluga sündinud laste osakaalud. Rasedustüsistustest puudusid kohortidevahelised olulised erinevused preeklampsia puhul, kohordis '11 esines võrreldes varasemate kohortidega statistiliselt oluliselt rohkem platsenta irdumise juhte. Võrreldes kahe varasema kohordiga oli kohordis '11 oluliselt väiksem > 120tunnise veeta perioodiga juhtude osakaal, sagedamini rakendati loote kopsude ettevalmistuseks antenataalset glükokortikoidravi, suurenes keisrilõike teel sündinud laste ja vähenes väikse nabaarteri pH-väärtusega sündinud laste osakaal.

Kolme perioodi RDSi varajase ravitaktika ja ravitulemi võrdlus on esitatud tabelis 3. Laste osakaal, kellel sünni järel alustati hingamistoetust CPAP-meetodil, suurenes kohortide ajalisel järjestuses ('02 < '07 < '11). Varajase CPAP-ravi ebaõnnestumine vähenes oluliselt kohordis '11 võrreldes kohortidega '02 ja '07. Kohordis '02 teostati surfaktant-ravi kõikidel juhtudel TLH LIROs, hilisemates kohortides suurenes ITK naistekliinikus tehtud surfaktant-ravi osakaal ning kohordis '11 manustati kõikidel juhtudel surfaktandi esimene annus ITK naistekliinikus. Kohordis '11 manustati surfaktant enamikul juhtudel INSURE-meetodil. Õhkrind tekkis sagedamini kohordis '07,

kohordis '11 oli õhkrinna esinemissagedus võrreldes varasemate kohortidega väiksem; erinevused ei olnud statistiliselt olulised. Kohordis '11 oli võrreldes kohortidega '02 ja '07 oluliselt väiksem LIROsse üle viidud laste osakaal ning IHT vajadus. Rakendatud IHT kestuse mediaan kohortides oluliselt ei erinenud.

Kohortidesse kaasatud laste ravitulemit esmase haiglaravi lõpul iseloomustavad näitajad on toodud tabelis 4. Kohordis '11 vähenes oluliselt laste haigestumine III-IV astme IVHsse võrreldes mõlema eelneva kohordiga ja BPDsse võrreldes kohordiga '07. Samuti oli kohordis '11 võrreldes kohortidega '02 ja '07 oluliselt väiksem vajadus arteriaalse juha medikamentoosiks ja/või kirurgiliseks sulgemiseks. Hilise sepsise, II-III staadiumi NEK ja ravivajadusega ≥ III staadiumi ROP esinemissageduses statistiliselt olulisi erinevusi kohortide vahel ei ilmnenud. Surmlõppega juhtude osakaal oli väiksem kohordis '11, võrreldes kohordiga '02 oli tegemist statistiliselt olulise erinevusega. Haiguseta elulejate osakaal oli kohordis '11 oluliselt suurem kui mõlemas varasemas kohordis.

Võrreldes kohordis '02 sündinud VGGV-lastega oli kohordis '07 sündinutel šans haigusteta elulemiseks 1,7 (95% uv 1,1–2,8) ja kohordis '11 sündinutel 4,2 (95% uv 2,2–7,9) korda suurem (vt tabel 5). Potentsiaalsetele segavatele teguritele kohandamisel säilis

Tabel 3. Ida-Tallinna Keskhaiglas sündinud väga väikese gestatsioonivanusega (< 32.⁺⁰ nädalat) enneaegsete laste sünnijärgsete hingamishäirete ravitaktika ja varane ravitulem

Tunnus	2002–2003 ('02) (n = 123)	2007–2008 ('07) (n = 140)	'02 vs. '07, p-väärtus	2011–2012 ('11) (n = 70)	'02 vs. '11, p-väärtus	'07 vs. '11, p-väärtus
CPAP-ravi 1. elupäeval, n (%)	28 (22,8)	71 (50,7)	0,001	64 (91,4)	0,001	0,001
CPAP-ravi esmasel haiglaravil, n (%)	70 (56,9)	124 (88,6)	0,001	67 (95,7)	0,001	0,267
CPAP-ravi ebaõnnestumine, n (%)	10 (35,7)	22 (31,0)	0,999	4 (6,3)	0,001	0,001
Surfaktant-ravi, n (%)	52(42,3)	58(41,4)	0,999	32(45,7)	0,999	0,999
nendest surfaktant-ravi (1. doos) sündinud haiglas, n	0	18		32		0,232
nendest INSURE-meetodil, n	0	0		25		
nendest surfaktant-ravi (1. doos) lastehaigla LIROs, n	52	40		0		
Õhkrind, n (%)	14 (11,4)	20 (14,0)	0,999	3 (4,3)	0,282	0,087
Suunamine lastehaigla LIROsse, n (%)	64 (52,0)	64 (45,7)	0,999	8 (11,4)	0,001	0,001
Invasiivse hingamistoetuse vajadus esmasel haiglaravil, n (%)	74 (60,2)	67 (47,9)	0,138	14 (20,0)	0,001	0,001
Invasiivse hingamistoetuse kestus esmasel haiglaravil, mediaan (IQR), päevad	7 (3,5)	6 (4)	0,999	6 (3)	0,999	0,999

CPAP – *continuous positive airway pressure*, pidev positiivne rõhk hingamisteedes; INSURE – *Intubate-SURfactant-Extubate*, intubatsioon-surfaktant-ekstubatsioon; IQR – kvartiilide vahe; LIRO – lasteintensiivravi osakond; SD – standardhälve

statistiliselt oluline šansside erinevus haigusteta elulemiseks kohortide '02 ja '11 vahel.

ARUTELU

Aastatel 2002–2012 on ITK naistekliinikus IHT alustamine VVGV-vastsündinute varajases RDS-ravis asendunud CPAP-raviga koos selektiivse surfaktandi manustamisega INSURE-meetodil. Vaadeldud kohortide ajalisel järjestuses suurenes laste osakaal, kellel alustati pärast sündi MIHTd CPAP-meetodil. Ravimuudatuste läbiviimise lähteks oli vajadus vähendada VVGV-vastsündinutel agressiivset intensiivravi eesmärgiga viia miinimumini ventilaatorist tingitud kopsukahjustuse risk ja vältida VVGV-lastel sünnijärgset transporti selle potentsiaalse negatiivse toime tõttu. IHT asendamine MIHTga tugines rahvusvahelistele soovitusetele ning aluseks võeti rutiinse ETI asenda-

mine selektiivse ETI-ga ning ravi eesmärgil rakendatud CPAP-toetuse asendamine RDSi riskil põhineva CPAP-toetusega.

Varajase CPAP-ravi ebaõnnestumise ja õhktüsistuste juhtude osakaalu vähenemine kohordis '11 on seletatav saavutatud kliinilise kogemusega MIHT rakendamisel ja selektiivse surfaktandi kasutuselevõtuga ITK naistekliinikus. Kui kohordis '02 tehti surfaktantravi kõigil juhtudel TLH LIROs, siis kohordis '11 manustati kõik surfaktandi esimesed doosid ITK naistekliinikus ning seda eelistatult INSURE-meetodit. Kasutatud vähem invasiivne surfaktantravi võimaldas vältida IHTd ja laste sünnijärgset transporti, mis omakorda vähendas lapse ja ema lahutamise vajadust. MIHT rakendamine pärast sündi on võimalik perinataalkeskustes, kus vastsündinute intensiivravi võimalus asub sünnitusosakonna vahetus läheduses ja järgitakse nn ükselt uksele printsiipi.

Tabel 4. Ida-Tallinna Keskhaiglas sündinud väga väikese gestatsioonivanusega (< 32.⁺⁰ nädalat) enneaegsete laste ravitulem esmase haiglaravi lõpul

Tunnus	2002–2003 ('02) (n = 123)	2007–2008 ('07) (n = 140)	'02 vs. '07, p-väärtus	2011–2012 ('11) (n = 70)	'02 vs. '11, p-väärtus	'07 vs. '11, p-väärtus
Medikamentooselt ja/või kirurgiliselt suletud avatud arterioosjuha, n (%)	34 (27,6)	49 (35,0)	0,600	5 (7,1)	0,003	0,001
III–IV astme ajuvatsakesesisene verevalandus, n (%)	19 (15,5)	17 (12,1)	0,999	1 (1,4)	0,006	0,027
Tsüstiline periventrikulaarne leukomalaatsia, n (%)	8 (6,5)	7 (5,0)	0,999	0	0,159	0,294
II–III staadiumi nekrotiseeriv enterokoliit, n (%)	8 (6,5)	20 (14,3)	0,123	4 (5,7)	0,999	0,198
Positiivse verekülviga hiline (> 72 elutunni) sepsis, n (%)	30 (24,4)	37 (26,4)	0,999	10 (14,3)	0,288	0,141
Bronhopulmonaalne düsplaasia (hapnikravi ja/või hingamistoetuse vajadus 36. PMN-l)*, n (%)	17 (17,9)	24 (19,7)	0,999	4 (6,0)	0,078	0,033
Ravivajadusega ≥ III staadiumi enneaegsete retinopaatia*, n (%)	14 (11,4)	17 (12,1)	0,999	9 (12,9)	0,999	0,999
Surmlõpe, n (%)	29 (23,6)	20 (14,3)	0,159	3 (4,3)	0,003	0,087
Haigusteta** elulejad, n (%)	46 (37,4)	71 (50,7)	0,090	50 (71,4)	0,001	0,012

* Arvestatud elulejatest

** III–IV astme ajuvatsakesesisene verevalandus, tsüstiline periventrikulaarne leukomalaatsia, II–III staadiumi nekrotiseeriv enterokoliit, positiivse verekülviga hiline (> 72 elutunni) sepsis, bronhopulmonaalne düsplaasia 36. PMN-l ja/või ravivajadusega ≥ III staadiumi enneaegsete retinopaatia

PMN – postmenstruaalnädal

Tabel 5. Ida-Tallinna Keskhaiglas sündinud väga väikese gestatsioonivanusega (< 32.⁺⁰ nädalat) enneaegsete laste kohortide šansside erinevus haigusteta elulemiseks* esmase haiglaravi lõpul

Periood	OR	95% uv	p-väärtus	OR*	95% uv*	p-väärtus**
2002–2003	1			1		
2007–2008	1,7	1,1–2,8	0,031	1,9	1,0–3,5	0,059
2011–2012	4,2	2,2–7,9	<0,001	5,5	2,4–12,6	<0,001

* III–IV astme ajuvatsakesesisene verevalandus, tsüstiline periventrikulaarne leukomalaatsia, II–III staadiumi nekrotiseeriv enterokoliit, positiivse verekülviga hiline (> 72 elutunni) sepsis, bronhopulmonaalne düsplaasia 36. PMN-l ja/või ravivajadusega ≥ III staadiumi enneaegsete retinopaatia

** Kohandatud rasedustüsistustele (platsenta irdumine ja lootevete enneaegne puhkemine veeta perioodiga > 120 tunni), antenataalsele glükokortikoidravile, sünniviisile, lapse gestatsioonivanusele, lapse soole ja sünnile mitmikuna

IHT vajaduse vähenemisele aitab kaasa sünnihetkest algava tiitritud hapniku kontsentratsiooniga hapnikravi teostamise juurutamine ITKs koos pideva hemoglobiini hapnikuga küllastatuse (SpO_2) ja arteriaalsete veregaaside ($PaCO_2$ ja PaO_2/SaO_2) jälgimisega. Ravijuhistele tuginedes välditi hüperoksiat, aktsepteeritud olid permes-iivne hüperkapnia ja leebe hüpokseemia.

Neonataalse haigestumise analüüsil ilmnesid kolme perioodi võrdluses märkimisväärsed ravitulemi erinevused. Kohortide ajalises järgnevuses suurenes VGGV-laste osakaal, kes olid esmase haiglaravi lõpul elus ning kes haiglaravi jooksul ei põdenud enneaegse lapse arengut mõjutavaid neonataalseid haigusi. Paralleelselt muudatustega varajaste hingamishäirete ravitaktikas uuenesid uuringuperioodi jooksul mitmed perinataalabi seisukohad, ITK naistekliinikus ja TLHs juurutati mitmeid nüüdisaegseid neonataalseid ravivõtteid. Uuringus kasutatud vaatlusepidemioloogia meetodid ei ole rakendatavad hinnangu andmisel ilmnenu seose põhjuslikkusele. Siiski, tuginedes artikli sissejuhatuses käsitletud teoreetilistele seisukohtadele ning võttes arvesse meie uuringu ja varasemate samateemaliste uuringute tulemuste kattuvust, võib oletada, et ITKs aastatel 2002–2012 aset leidnud MIHT juurutamisel VGGV-laste hingamishäirete ravitaktikas on roll neonataalse haigestumise vähenemisel.

Sarnaselt teiste RDSi ravitaktika muutusi kirjeldanud uurimustega on käesolevas uuringus näidatud BPD ja IVH esinemissageduse vähenemist. Tuginedes varem avaldatud andmetele, võib BPDsse haigestumise vähenemist seostada peamiste teadaolevate riskitegurite – IHT, õhktüsistuste tekke ning sulgemist vajava PDA – esinemissageduse vähenemisega. Samuti on vähenenud BPD teket soodustava nosokomiaalse sepsise esinemine (34), mis võib olla seotud IHT ja teiste invasiivsete raviprotseduuride kasutamise vajaduse vähenemisega.

Kohordis '11 kirjeldatud III–IV astme IVH oluliselt väiksem esinemissagedus võib olla seotud ravivõtete muudatuste ja IVH tekkeriski suurendavate haigusseisundite, eeskätt sulgemist vajava PDA vähenemisega. IVH esinemist võis mõjutada ka märkimisväärselt kahanenud vajadus VGGV-laste sünnijärgseks transpordiks. Tähelepanu

väärib BPD ja IVH esinemissagedus kohordis '11 (vastavalt 6,0 ja 1,4%), mis on seni kirjan-duses avaldatust väiksem.

ROP esinemissagedus kolmel võrreldud perioodil oluliselt ei muutunud, ROP esine-mise seost varajaste hingamishäirete ravitaktika muutustega pole näidanud ka varasemad uuringud. Kohordis '11 võrreldes varasemate kohortidega esinevat nosokomiaalse sepsise ja NEK esinemissa-geduse kahanemise trendi võib seostada invasiivsuse vähenemise ning doonorpiima kasutuselevõtuga VGGV-lastel.

JÄRELDUSED

ITK neonatoloogide kliiniline kogemus näitab varajase CPAP-ravi ja INSURE-meetodi teostatavust ja ohutust VGGV-vastsündinute sünnijärgsete hingamishäirete ravis. Vähem intensiivne varajane RDSi raviaktiivsus võib olla seotud BPD ja IVH esinemissageduse vähenemise ja neonataalsete haigusteta elulejate osakaalu suurenemisega selles patsiendirühmas.

TÄNUAVALDUS

Suur tänu kõikidele lastele, peredele ning ITK ja TLH raviarstidele uuringutes osalemise ning andmete kogumise eest, ITK naiste-arstidele tulemusliku koostöö eest.

SUMMARY

Comparison of three periods of treatment tactics for early respiratory disorders of very premature infants at East-Tallinn Central Hospital

Pille Andresson¹, Annika Tiit¹, Marika Tammaru², Kati Korjus¹, Kadri Margus¹, Anette Aija³, Liis Toome³

Introduction. The treatment of respiratory disorders provided for very premature infants during the first hours and days of their lives has an impact on the infants' neonatal morbidity and subsequent health and development.

Objective. To analyse treatment tactics for early respiratory disorders in infants of very low gestational age (VLGA; born < 32⁺⁰ weeks) who were born alive at the Women's Clinic of East-Tallinn Central Hospital (ETCH) and to compare the frequency of

¹ Center of Perinatal Care, East-Tallinn Central Hospital, Estonia,

² Research Department, East-Tallinn Central Hospital, Estonia,

³ Department of Neonatal and Infant Medicine, Tallinn Children's Hospital, Estonia

Correspondence to: Pille Andresson pille.andresson@itk.ee

Keywords: very premature infants, continuous positive airway pressure, INSURE, bronchopulmonary dysplasia

occurrence of neonatal morbidity and the proportion of survivors with no neonatal morbidity for different study periods.

Methodology. The study subjects were children of VLGA who were born alive at ETCH in the periods of 2002–2003 (cohort '02), 2007–2008 (cohort '07) and 2011–2012 (cohort '11). The data was collected retrospectively for 2002–2003 and prospectively for the periods of 2007–2008 and 2011–2012. The definitions of the characteristics to be collected remained the same during the three periods. The chances of the children of VLGA to survive disease-free at the end of primary treatment at the hospital were compared by the cohorts using multiple logistic regression analysis adjusted to the perinatal characteristics affecting the child's treatment outcome.

Results. Comparison of the three periods, revealed that invasive respiratory support decreased over time; implementing continuous positive airway pressure (CPAP) with selective surfactant administration using the INSURE method (INTubation-SURfactant-Extubation) increased. The failure of post-natal CPAP treatment decreased from 36% in cohort '02 to 6% in cohort '11 ($p=0.001$) and the need for invasive respiratory support during primary treatment at the hospital decreased from 60% in cohort '02 to 20% in cohort '11 ($p=0.001$). Comparing to cohort '02, an infant of VLGA born in cohort '07 had 1.9 (95% CI 1,0–3,5) times higher adjusted chance and an infant of VLGA born in cohort '11 had 5.5 (95% CI 2,4–12,6) times higher adjusted chance for surviving without any neonatal diseases.

Conclusions. The clinical experience gained at ETCH' supports early CPAP treatment and the feasibility and safety of the INSURE method for infants of VLGA. Less aggressive treatment tactics for respiratory disorders may increase the percentage of children of VLGA who will survive with no neonatal diseases.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Buonocore G, Bracci R, Weindling M. Neonatology – a practical approach to neonatal management. 1st ed. Milan: Springer-Verlag; 2012.
2. Altman M, Vanpée M, Chattertingus S, Norman M. Risk factors for acute respiratory morbidity in moderately preterm infants. Paediatr Perinat Epidemiol 2013;27:172–81.

3. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. Neonatology 2013;103:252–8.
4. Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? Semin Neonatol 2003;8:441–8.
5. Pfister RH, Soll RF. Initial respiratory support of preterm infants: the role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. Clin Perinatol 2012;39:459–81.
6. Vendettuoli V, Bellù R, Zanini R, Mosca F, Gagliardi L; Italian Neonatal Network. Changes in ventilator strategies and outcomes in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:F321–4.
7. Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, Restrepo RD; American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy: 2013. Respir Care 2013;58:367–75.
8. Isayama T, Chai-Adisaksotha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2015;169:731–9.
9. Salvo V, Lista G, Lupo E, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT. Pediatrics 2015;135:444–51.
10. Bancalari E, Claire N. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F98–102.
11. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. Neonatology 2013;103:353–68.
12. Dani C, Corsini I, Bertini G, Fontanelli G, Pratesi S, Rubaltelli FF. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:1024–9.
13. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics 2014;133:156–63.
14. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008;358:700–8.
15. Sandri F, Plavka R, Ancora G et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010;125:e1402–9.
16. Friedman CA, Menchaca RC, Baker MC, et al. Bubble nasal CPAP, early surfactant treatment, and rapid extubation are associated with decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight newborns: efficacy and safety considerations. Respir Care 2013;58:1134–42.
17. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD001456. DOI:10.1002/14651858.
18. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362:1970–9.
19. Letshwiti JB, Pichova K, Dempsey EM, Miletin J. Conservative approach to patent ductus arteriosus management in very low birth weight infants. Pediatr Res 2011;70:256.
20. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. Med Care 2006;44:754–9.
21. Toome L, Ringmets I, Andresson P, Ilmoja ML, Saik P, Varendi H. Changes in care and short-term outcome for very preterm infants in Estonia. Acta Paediatr 2012;101:390–6.
22. Doyle KJ, Bradshaw WT. Sixty golden minutes. Neonatal Netw 2012;31:289–94.
23. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? Pediatrics 2005;115:1660–5.
24. Schmölder GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. J Pediatr 2008;153:741–5.
25. Schmölder GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. J Pediatr 2008;153:741–5.
26. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. Pediatrics 2000;105:1194–201.
27. Carlo WA. Permissive hypercapnia and permissive hypoxemia in neonates. J Perinatol 2007;27:S64–70.
28. Bejeh Mir KP, Mohagheghi P, Bejeh Mir AP, Fereshtehnejad SM. New predictors for advanced retinopathy of prematurity among neonates in Tehran/Iran. Iran J Pediatr 2012;22:375–84.
29. Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE). <http://www.epiceproject.eu/en/>.