

Keskosen hengitysvaikeudet – uudet haasteet

Kortikosteroidin anto synnytyksen uhatessa tapahtua ennen raskausviikkoa 35 ehkäisee hengitysvaikeusoireyhtymää eli RDS:ää ja muita epäkypsytyteen liittyviä sairauksia (aivoverenvuoto, nekrotisoiva enterokoliitti) sekä vähentää vastasyntyneiden kuolleisuutta. Lähes täysiaikaisten ja täysiaikaisten RDS:ää ehkäistään siirtämällä suunniteltu synnytys viikolle 40, mikäli mahdollista. Ylipainehengitys- ja surfaktanttihoito pian syntymän jälkeen lievittävät RDS-oireita erittäin merkittävästi. Tällöin taudin vanhat diagnostikriteerit eivät yleensä täyty. Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD) on ennen raskausviikkoa 30 syntyneiden, nykyisin elossa selviävien pikkukeskosten vakava pitkäaikaistauti. BPD:ssä keuhkorakkuloiden ja keuhkokapillaarien kasvu ja kehittyminen jäävät vajaaksi, mikä vaikuttaa hapenottokykyyn. Riskitekijöitä ovat ennenaikaisuuden lisäksi alipainoisuus, hengitysvaikeudet pian syntymän jälkeen sekä perinnöllinen alttius. Hyvin ennenaikaisten synnytysten ehkäisy olisi tehokkain tapa torjua keskosten pitkäaikaissairauksia.

Eräs vastasyntyneiden yleisimmistä kuolinsyistä 1970-luvun alussa oli keskosen hengitysvaikeusoireyhtymä eli RDS, jota aikaisemmin kutsuttiin ruumiinavauslöydöksen mukaan hyaliinikalvotaudiksi. Suomessa 0,8 % vastasyntyneistä sairastuu RDS:ään ja sairastuneista vähintään 90 % on syntynyt ennenaikaisena (Marttila ym. 2004). Meillä 5–6 % kaikista vastasyntyneistä syntyy ennenaikaisesti, mutta osuus on suurempi kehittyvissä maissa tai esimerkiksi Yhdysvalloissa (11–13 %). RDS:n ilmaantuvuus ennenaikaisilla lapsilla on vähentynyt 1970-luvun 16 %:sta nykyiseen 12 %:iin. Samalla yhä pienemmät

lapset sairastuvat, kun hoidon piiriin on tullut entistä varhaisemmassa vaiheessa raskautta syntyneitä.

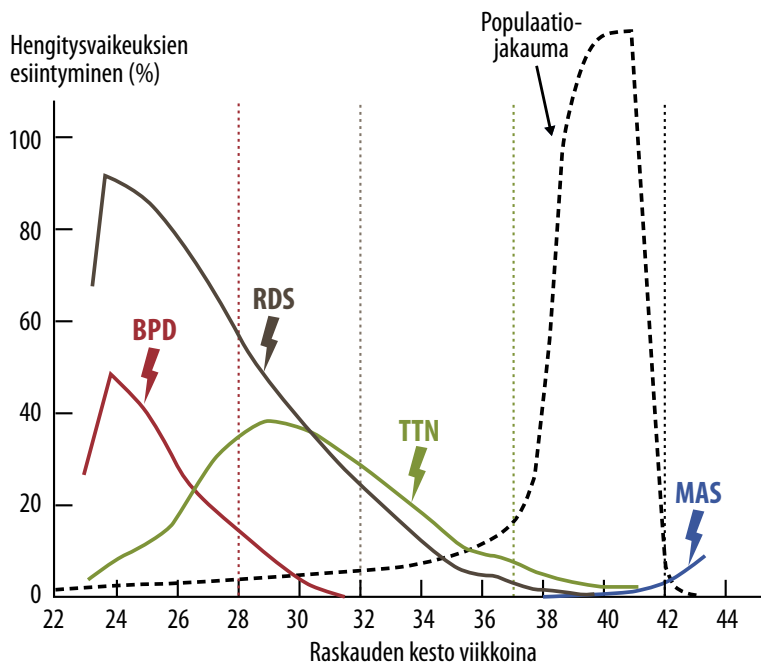
Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD) kuvattiin 1960-luvun lopulla. Tämä pitkäaikaissairaus esiintyi täysiaikaisilla ja lähes täysiaikaisilla respiraattorihoitoa saaneilla vastasyntyneillä (Northway ym. 1967). Nykyinen ”uusi” BPD esiintyy lähes ainoastaan ennen raskausviikkoa 30–32 syntyneillä (Jobe ja Bancalari 2001). Suomessa 15–30 % ennen raskausviikkoa 30 syntyneistä eli 0,1–0,15 % kaikista vastasyntyneistä sairastaa keskivaikkea tai vaikeaa BPD:tä (kuva 1). Hyvin ennenaikaisten keskosten (raskauden kesto 28–31 viikkoa) kuolleisuus on vähentynyt erittäin merkittävästi, ja erittäin ennenaikaisista elävänä syntyneistä keskosistakin (raskauden kesto 22–27 viikkoa) keskimäärin 55–90 % jää henkiin. Nämä lapset ovat erityisen alttiita BPD:lle sekä keskushermosto- ja aistinlinvaurioille.

Keuhkojen kehittyminen ja hengitysvaikeudet

Keuhkot kehittyvät raskausviikolla 4 etusuo- leen muodostuneesta divertikkelistä ja hengitystiet haarautuvat dikotomisesti kasvaessaan mesenkyymiin. Bronkiaaliset verisuonet kehittyvät tulevien hengitysteiden välissä olevasta mesodermista, ja hengitysteiden päässä oleva kapillaariverkosto kasvaa pienen verenkierron yhteyteen. Viikkojen 17–22 aikana muodostuvien ilmasteiden haarautuminen päättyy, kun taas hengitysteiden kasvu ja erilaistuminen etenevät.

Keuhkorakkuloiden muodostuminen alkaa raskausviikoilla 28–32. Alveolikäytäviin kasvaa elastista kudosta sisältäviä seinämiä (septum) (Burri 2006). Seuraavien kuukau-

KUVA 1. RDS:n, BPD:n, ohimenevän takypnean (TTN) ja mekoniumaspiraation (MAS) esiintymisen raskauden keston mukaan. Kaavamaiset luvut perustuvat Suomen perinataalirekisterin ja pikkukeskosrekisterin tietoihin 2000-luvulta. Täysiaikaisten (37 + 0 – 41 + 6, viikkoa + päivää), ennenaikaisten (32 + 0 – 36 + 6; ~ 4,5 % kaikista), hyvin ennenaikaisten (28 + 0 – 31 + 6; ~ 0,5 %) ja erittäin ennenaikaisten (22 + 0 – 27 + 6; ~ 0,4 %) raskauden kesto näkyy katkoviivoilla.



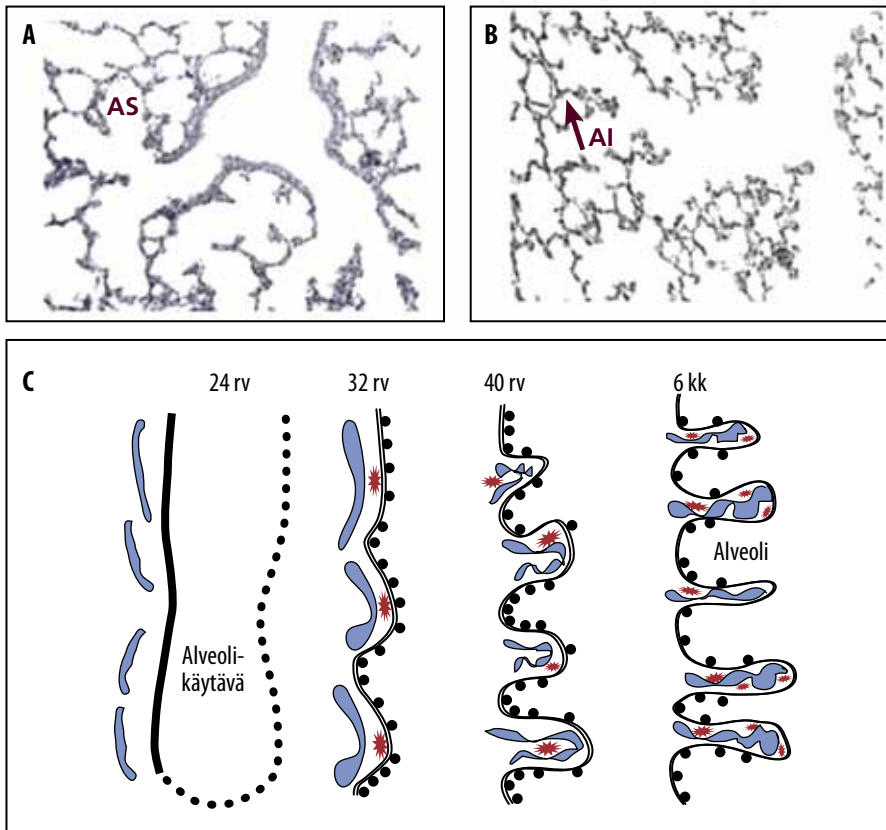
sien aikana seinämien määrä lisääntyy, niiden rajoittama pinta muuttuu rakkulamaiseksi ja niiden kaksoiskapillaarit sulautuvat yhdeksi suoraan hengitysepiteeliin liittyväksi kapillaariksi. Keuhkorakkuloiden muodostuminen jatkuu syntymän jälkeen, ja lapsen kasvaessa keuhkorakkulaverkoston pinta-ala kasvaa lähes tenniskentän suuruiseksi (KUVA 2).

Pian syntymän jälkeen BPD-riskiä ennustavat useat kasvutekijät ja lukuisat keuhkovammaa kuvaavat merkkiaineet, joiden pitoisuuksia voidaan mitata veri- tai hengitystienäytteistä. Myöhemmin kun keuhkorakkulat alkavat kehittyä, elastiinin puuttuminen hengitysteistä ennustaa BPD:n kehittymistä (Kinsella ym. 2006). BPD:n tyypillisiä piirteitä olivat aikaisemmin hengitysteiden dysplasia ja keuhkofibroosi. Pikkukeskosien BPD:ssä keuhkorakkuloiden kasvuhäiriö on huomattavin löydös. Kaasujenvaihtopinta on pienentynyt, ja vaikeassa taudissa saattaa kehittyä usein fataali keuhkoverenpainetauti.

Surfaktanttikompleksi alkaa erittyä alveoli-epiteelisoluista yleensä viikoilta 30–38 alkaen (KUVA 3). Kloridipumpun ylläpitämä keuhkonesteen erityks kuljettaa kompleksin lapsiveteen. Tulevista hengitysteistä vettä poistavat

mekanismit aktivoituvat synnytyksen aikana, kun muun muassa hengitysepiteelin Na⁺-kanavat lisääntyvät (Pitkänen ym. 2011). Tällöin surfaktanttikompleksi konsentroituu tuleviin hengitysteihin. Sen pintajännitystä vähentävä vaikutus alkaa välittömästi syntymän jälkeen ensimmäisistä hengenvetoista, jolloin hengitysteiden neste korvautuu ilmalla. Surfaktantin puutteessa lapsi ponnistelee hengittääkseen. Painehengitys ja happi lisäävät hengitysteiden ja kapillaarien vauriota, mistä seuraa hapenottoa heikentävä noidankehä.

Loppuraskaudessa hypotalamus aktivoituu ja kortikosteroidin erityks lisääntyy. Tämä nopeuttaa keuhkojen rakenteellista ja toiminnallista kehittymistä. Lisäksi synnytyksen aikana sikiön adrenaliinin erityks aktivoituu; huippuunsa se lisääntyy heti syntymän jälkeen. Näillä hormonivaikutuksilla on tärkeä merkitys hengityksen adaptaatiossa. Ennenaikaiseen synnytykseen liittyy usein sikiökalvojen tulehdus, jonka tuottama interleukiini 1 indusoi nopeasti surfaktantin erityksen jopa erittäin ennenaikaisilla lapsilla (Bry ym. 1997). RDS:ssä surfaktantin erityks aktivoituu säännönmukaisesti parissa vuorokaudessa, mikä edistää taudista toipumista.



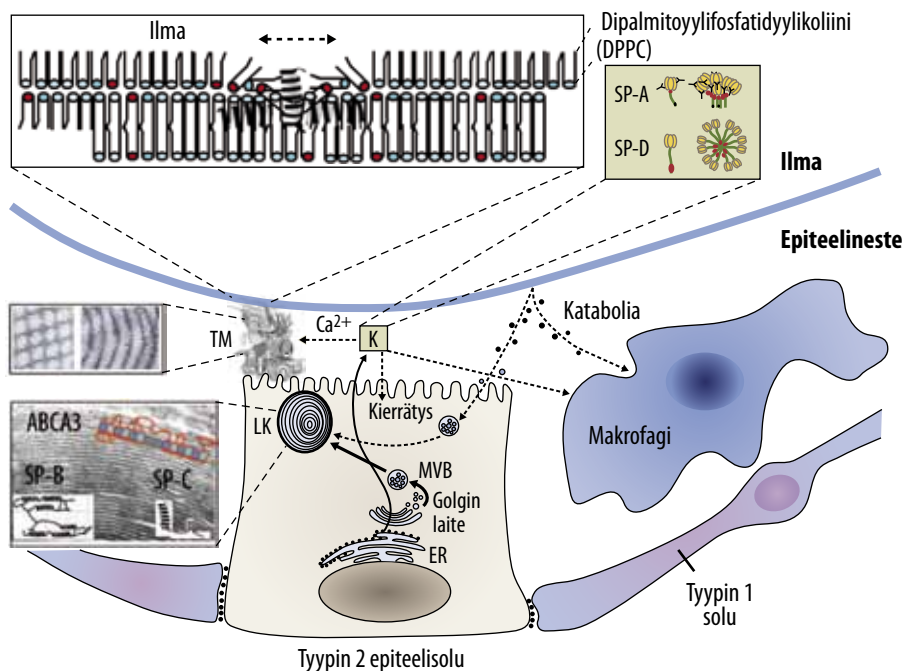
KUVA 2. A) Alveolikäytävät (alveolar sacculus, AS) pikkukeskosella. B) Keuhkorakkulat (alveoli, Al) imeväisikäisellä. C) Kaavio keuhkorakkuloiden kehityksestä. Alveolikäytäviin kasvaa elastiinipitoisia (*) septumeja. Niiden solukko vähenee, kaksoiskapillaari kehittyy yhdeksi ja endoteeli liittyy suoraan epiteeliin. BPD:ssä keuhkorakkulat ja keuhkokapillaarit kehittyvät epätäydellisesti ja kaasujenvaihtopinta-ala jää pieneksi. RDS:ssä alveolikäytävät (pikkukeskoset) ja etupäässä keuhkorakkulat (täysiaikaiset) ovat atelektaasissa tai nesteestä täyttämiä.

RDS

RDS:llä viitattiin aiemmin ensimmäisen elinvuorokauden aikana ilmenevään etenevään hengitysvaikeuteen, johon liittyi huomattava lisähapen tarve, keuhkojen heikko myötävyys ja diffuusi ilmapitoisuuden vähentyminen sekä ilmabronkogrammilöydökset. ”Uuden” RDS:n diagnoosi perustuu nopeaan surfaktanttihoitovasteeseen. Ennakoiva hoito usein kuitenkin poistaa tai vähentää oleellisesti oireita ja hoidon tarvetta.

Ehkäisy. Ennen raskausviikkoa 35 äidille annettu kortikosteroidi (beetametasoni 12 mg kahdesti 24 tunnin välein lihakseen tai deksametasoni 6 mg neljästi 12 tunnin välein lihakseen) vähentää ennenaikaisten las-

ten kuolleisuutta sekä RDS:n ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Myös keskosien riski saada aivoverenvuoto tai sairastua nekrotisoivaan enterokoliittiin pienenee ja neurologinen ennuste paranee (Kortikosteroidihoito ennenaikaisen synnytyksen uhatessa: Käypä hoito-suositus 2009). Hoito tehoaa, mikäli äiti saa kortikosteroidin viikkoa ennen lapsen syntymää, jolloin sen vaikutus alkaa vuorokauden kuluessa. Hoidon toistaminen viikoittain vähentää RDS:n ilmaantumista ja hidastaa lisäksi sikiön kasvua. Kerran toistettu yksi beetametasoniannos on myös tehokas eikä vähennä syntymäpainoa. Koska sikiön kasvuhidastuma saattaa aiheuttaa neurologisia ja aineenvaihdunnallisia haittoja myöhemmällä iällä, kortikosteroidihoidon toistamista ei suo-



KUVA 3. Neljä surfaktanttiproteiinia (SP), fosfolipidit (etupäässä tyydyttyneitä rasvahappoja sisältävä fosfatidyylikoliini ja anioniset fosfolipidit fosfatidyyliglyseroli ja fosfatidyyli-inositoli) sekä LK:n ulkokalvon ABCA3-proteiini. Hydrofobinen fosfolipidi-SP-B-SP-C-kompleksi eliminoi pintajännityksen. Surfactanttikomponentit, erityisesti keuhkokollektiini SP-A ja SP-D, säätelevät tulehdusreaktiota osana immuunijärjestelmää. LK = lamellaarinen kappale, TM = tubulaarinen myeliini, MVB = monirakkulakappale, ER = solulimakalvosto

sitella (Peltoniemi ym. 2011). Kortikosteroidista ei myöskään ole todettu olevan hyötyä raskausviikon 35 jälkeen, mutta se näyttäisi vähentävän kuolleisuutta jo raskausviikoilta 22–23 lähtien.

Lähes täysiaikaisissa riskiraskauksissa keisarileikkaus on usein turvallisempi kuin alatiety-synnytys. RDS-riskiä arvioidaan mittaamalla lapsivesinäytteen surfaktanttipitoisuus. Pienen riskin raskaudessa suunniteltu keisarileikkaus ennen viikkoa 39 lisää hengitysvaikeutta aiheuttavia tauteja (ohimenevä takypnea, ilmairinta, RDS tai fetaaliverenkierto-oireyhtymä). Titan ym. tutkimuksessa (2009) viikolla 38 syntyneiden lasten RDS-riski oli 2,1-kertainen ja viikolla 37 syntyneiden 4,2-kertainen.

Hoito. Erittäin ennenaikaiselle lapselle (< 28 raskausviikkoa) aloitetaan tehohoidossa välittömästi ylipainehengityshoito. Surfactanttia annetaan ehkäisevästi hengitysteihin yleensä viiden minuutin ikään mennessä, ja hoito joudutaan usein toistamaan. Taudin-

kuva saattavat komplisoida useat ongelmat, muun muassa avoimeksi jäävä valtimotiehyt, joka aiheuttaa verentungosta keuhkoissa sekä iskemiaa suolistossa ja aivojen periventrikulaarialueella (Sweet ym. 2010).

Lähes täysiaikaisella lapsella rakenteellisesti hyvin kehittyneen hengityselimistönsä ansiosta RDS:n alkuaireet vaikuttavat lieviltä. Ilman jatkuvaa happikylläisyyden seuranta ja varhaista ylipaine- ja surfaktanttihoitoa tauti saattaa kuitenkin edetä henkeä uhkaavaksi. Tällöin voidaan todeta fetaaliverenkierto-oireyhtymä, jossa happeutumaton veri oikovirtaa sikiöaikaisten tiehyiden kautta isoon verenkiertoon. Keuhkoverenpainetaudin hoidoksi käytetään muun muassa hengitettävää typpioksidia (Aikio ja Hallman 2004).

Kuolleisuus RDS:ään on nykyisin alle 5 %, vaikka useat potilaista ovat hyvin ennenaikaisia. Ennen syntymää annettava kortikosteroidi, jatkuva ylipainehoito ja surfaktanttihoito ovat muuttaneet RDS:n ennustetta. Raskau-

den keston liittyy huomattavia kehityksellisiä eroja, jotka on huomioitava vastasyntyneen hoidossa.

BPD

Diagnoosi ja taudin kulku. Nykyisen taudinmäärityksen mukaan ennen raskausviikkoa 32 syntynyt pikkukeskonen sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa BPD:tä, jos hän 36 viikon kuluessa hedelmöityksestä tarvitsee lisähapetta tai ylipainehoitoa ja jos lisähapentarve on jatkunut vähintään neljä viikkoa (Jobe ja Bancalari 2001). Diagnoosi tehtäessä huomioidaan myös valtimoveren happikyllästeisyys (Walsh ym. 2004). Vaikeimpaan taudinkuvaan liittyy henkeä uhkaava keuhkoverenpainetauti. Ei ole harvinaista, että BPD:hen liittyy myös nekrotisoiva enterokoliitti, mahdollisesti näkövammaan johtava retinopatia tai vaikea aivoverenvuoto. Kahden ensimmäisen elinvuoden aikana BPD-lasten hengitystieinfektiot johtavat sairaalahoitoihin useammin kuin muilla pikkukeskosilla. Edelleen näiden lasten kognitiivinen kehitys on keskimääräistä hitaampaa ja heillä on suurempi CP-oireyhtymän riski kuin verrokeilla. Tiedot näiden lasten keuhkojen toiminnasta lapsuudessa ja nuoruudessa täydentyvät seurannan edistyessä.

Ehkäisy. Uusi BPD on seurausta uusista hoidoista, joiden ansiosta yhä epäkypsemät lapset selviytyvät hengissä; lapset, jotka aikaisemmin olisivat sairastuneet BPD:hen, välttyvät tältä taudilta. Hoidon aloitukseen liittyvät toimenpiteet synnytyssalissa, uuden polven respiraattorit ja ylähengitysteiden kautta annettu ventilaatio- ja lääkehoito ovat parhailaan tutkimuksen kohteina. Tässä katsauksessa ei käsitellä näitä eikä muita ehkäisevän hoidon tutkimuksia (mm. kortikosteroidihoito syntymän jälkeen, typpioksidi-inhalaatio, veren happeutumisen vähentäminen, surfaktanttihoito, mikroravintoaineiden käyttö, ventilaatiohoito ja kasvutekijähoidot). Niiden tuloksena ei ole vielä pystytty kehittämään yhdistelmähoitoa, joka oleellisesti vähentäisi BPD:tä ja parantaisi seurantatuloksia. Vastasyntyneen hengitystaukoilun hoitoon yleisesti käytetty kofeiini vähentää BPD:n ilmaantuvuutta,

kun hoito aloitetaan jo ensimmäisellä viikolla. Schmidin ym. tutkimuksessa (2006) kofeiinihoito lisäsi myös ilman neurologista vammaa selviytyneiden määrää kahden vuoden iässä.

Keskosen hengitysvaikeuksien genetiikkaa

Ennenaikaiseen syntymään vaikuttaa ympäristötekijöiden lisäksi periytyvä taipumus (Plunkett ja Muglia 2008). Jälkimmäinen tekijä on yllättävä, sillä luonnonvalinta vaikuttaa ensisijaisesti lajin lisääntymiseen, ja näin ollen synnytystapahtumaan liittyvien geenien voidaan olettaa olevan mahdollisimman pitkälle kehittyneitä. Tunnetun teorian mukaan synnytyiskanavan mikrobien aiheuttama nouseva tulehdus laukaisee spontaanin ennenaikaisen synnytyksen (Goldenberg ym. 2008). Vaikka useita ennenaikaisen synnytyksen riskitekijöitä tiedetään (mm. monisikiöraskaus, teiniraskaus, äidin poikkeava paino ja riskikäyttäytyminen), ei altistumisen aiheuttavia varhaisia mekanismeja tunneta (Jakobsson ja Paavonen 2009). Ennenaikaiseen synnytykseen vaikuttavat sekä äidin että sikiön geenit (Haataja ym. 2011).

Kehityshistorian pituuteen nähden lyhyenä aikana kädellisistä kehittyneen ihmisen erityispiirteet ovat tehneet synnytyksestä haasteellisen pullonkaulan: pystyasentoon on liittynyt ahtautuva luinen synnytyiskanava ja samalla sikiön aivojen huomattava kasvu. Yksi ratkaisumalli tähän ihmisen lisääntymistä uhkaavaan tilanteeseen on saattanut olla raskauden keston lyheneminen, jolloin pienipäisemmän sikiön riski juuttua synnytyiskanavaan pienenee. Tämän mahdollisuuden puolesta puhuu se, että suhteessa muihin nisäkkäisiin, mukaan lukien puoliseisovassa asennossa liikkuvat ihmisapinat, vastasyntyneen lapsen aivot ovat poikkeuksellisen pienet verrattuna aikuisen aivoihin (Plunkett ym. 2011). Nykyihmisen kehittyessä useat nopeasti muuttuvat geenit vaikuttivat aivojen kasvuun ja jotkut niistä saattoivat vaikuttaa raskauden keston.

Raskauden keston suhteellinen lyheneminen on saattanut edesauttaa lajin lisääntymistä, koska täysiikäinen synnytys vaarantaa

YDINASIAT

- ▶ Suunniteltu keisarileikkaus ennen raskausviikkoa 40 lisää vastasyntyneen hengitysvaikeuksien riskiä.
- ▶ Ennenaikaisen synnytyksen uhatessa äidille ennen lapsen syntymää annettava kortikosteroidi vähentää vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS) ilmaantuvuutta.
- ▶ Kortikosteroidin anto äidille ennen synnytystä ja vastasyntyneen ylipainehengitys- ja surfaktanttihoito ovat parantaneet RDS:n ennustetta.
- ▶ Pitkäaikaisen bronkopulmonaalisen dysplasian (BPD) ehkäisy on edelleen tulevaisuuden haaste.

sikiön pään ja synnytyskanavan epäsuhtaan takia myös äidin hengen. Ihmisellä ennenaikaisuus on poikkeuksellisen yleistä, eikä se aina aiheuta lapsen kuolemaa, koska synnytyksen käynnistäviin mekanismeihin liittyy sikiön keuhkojen nopeutunut kehitys. Surfactanttiproteiini A:ta (SP-A) koodaava *SFTPA*-geeni on kahdentunut kädellisillä. Se ilmenee paitsi keuhkoissa, myös synnytyskanavassa ja istukassa. On esitetty, että lapsiveteen raskauden lopulla erittyvä tai sikiökalvoilla esiintyvä SP-A edistää synnytyksen käynnistymistä (Yadav ym. 2011). Siirtogeenitutkimusten perusteella SP-A altistaa kokeelliselle ennenaikaiselle synnytykselle (Salminen ym. 2011). Toisaalta yleisin *SFTPA*-haplotyyppi suojaaa lähes täysiaikaisia lapsia – mutta ei pikkukeskosta – RDS:ltä (Marttila ym. 2003). SP-A suojaaa myös imeväisikäisiä lapsia vakavilta hengitystieinfektioilta (Rämet ym. 2011). Toinen kädellisillä nopeasti kehittynyt, ennenaikaiseen synnytykseen assosioituva geeni on äidin *FSHR* (Plunkett ym. 2011). Lampaalla tehtyjen tutkimusten mukaan täysiaikaisen synnytyksen käynnistymistä säätelee sikiön hypothalamus–hypofyysi-akselin aktivoituminen (López Bernal 2003). Ei olisi kovin yllättävää, mikäli jotkut sikiön keskushermostossa ilmestyvät geenit vaikuttaisivat myös ennenaikaisen synnytyksen käynnistymiseen.

Toisin kuin ennenaikainen synnytyks ja RDS, lähes täysiaikaisella lapsella BPD on uusi tauti, jonka ilmaantuvuuteen luonnonvalinta ei ole suoraan vaikuttanut. BPD on käytännössä hävinnyt lähes täysiaikaisina tai täysiaikaisina syntyneiltä. Sen sijaan etupäässä täysiaikaisina syntyneillä on kuvattu muun muassa erittäin harvinainen, heti syntymän jälkeen todettava etenevä interstitiaalinen keuhkosairaus. Osalla näistä lapsista on todettu pistemutaatio geenissä, joka ilmentää surfaktanttiin liittyvää proteiinia (SP-B, ABCA3 tai SP-C) (Wert ym. 2009).

Kaksostutkimuksessa havaittu BPD:n huomattavan suuri periytyvyys (79 %) sopii darvinistiseen ajattelumalliin (Lavoie ja Dubé 2010). Perimän vaikutus ilmiasuun saattaa vastasyntyneellä olla jopa poikkeuksellisen selvä, koska periytymättömät somaattiset mutaatiot ja epigeneettiset muutokset lisääntyvät yksilön ikääntyessä (De 2011).

Pikkukeskosten keuhkorakkuloiden, harmaan aivokuoren, verkkokalvon tai periventrikulaarisen kudoksen kasvun ja kehityksen poikkeavuudet aiheuttavat tauteja (BPD, kognitiivinen vajavuus, keskosen retinopatia, CP-tauti), joiden yksityiskohtaiset mekanismit tunnetaan huonosti. Koko genomissa kattavissa tutkimuksissa löydetään uusia alttiuseenejä, geenien välisiä interaktioita ja vielä tuntemattomia säätelymekanismeja. Edelleen perheen sisällä toistuvien tautitapausten tutkiminen saattaa johtaa uusien geenien jäljille. Yksilöllisiin hoitosovelluksiin on kuitenkin pitkä matka. Tehokkaaksi saattavat osoittautua kasvutekijät tai kantasoluhoidot, josta on lupaa kokeellisia tuloksia BPD:n ehkäisyssä (van Haaften ym. 2009). Tällainen hoito saattaisi korjata myös kasvuhäiriöitä, jotka liittyvät pikkukeskosten pitkäaikaisairauksiin. Parhaassa tapauksessa sopiva täsmähoito voisi pidentää istukan kykyä ylläpitää raskautta sikiön kanalta kriittisten viikkojen aikana.

Hoidon rajat ja alueellistaminen

Heti syntymän jälkeen tehty päätös hoidon aloittamisesta merkitsee yhä useammin lapsen eloon jäämistä. Tehohoidosta pidättäytymi-

nen ei johdu yksinomaan keuhkojen epäkypsyydestä. Aktiivisen hoidon raja on yksilöllinen, ja se vaihtelee keskimäärin 22 raskausviikosta (Japani) 25 viikkoon (Alankomaat); Suomessa se on 23–24 viikkoa.

Ennen raskausviikkoa 32 syntyneen pikkukeskosen ensimmäisen sairaalahoidon arvioidut kustannukset olivat Suomessa vuosina 2000–2003 noin 54 000 euroa (täysiaikaiset 1 300 euroa). Seuraavan neljän elinvuoden aikana sairaanhoidon kustannukset tasoittuivat arviolta 14 000 euroon (täysiaikaiset 3 250 euroa) (Korvenranta ym. 2010). Ensimmäisen sairaalahoidon aikana ilmaantuva lisätauti – joista yleisin on BPD – lisää kustannuksia keskimäärin 50 %:lla, kun taas kaksi lisätautia kaksinkertaistaa hoitokustannukset. Mikäli pikkukeskosen tai hapenpuutteesta kärsinyt vastasyntynyt saa vaikea-asteisen kehitysvamman, koko eliniän hoitokustannukset nousevat arviolta miljooniin euroihin. Vastasyntyneen sairauksilla on poikkeuksellisen suuri vaikutus elämän pituuteen ja laatuun, joten panostaminen ehkäisyyn ja ensihoitoon kannattaa.

Synnytysten keskittäminen sairaaloihin, joissa on valmiudet hoitaa kriittisesti sairaita vastasyntyneitä, liittyy pikkukeskosten pienentyneeseen kuolleisuuteen (Rautava ym. 2007). Synnytykset, jotka uhkaavat käynnistyä ennen viikkoa 32, ja muut suuren riskin synnytykset on Suomessa keskitetty yliopistollisiin keskussairaloihin. Tämä mahdollistaa periaatteessa sen, että kriittisesti sairaan vastasyntyneen tehohoito toteutuu vuorokaudenajasta riippumatta. Pienemmissäkin synnytyssairaloissa tulee olla valmius syntymäasfyksian ja hengitysvaikeuksien hoitoon. Tätä

on vaikea toteuttaa kustannustehokkaasti pienissä yksiköissä (< 1 000 synnytystä vuodessa). Syrjäisten ja harvaan asuttujen alueiden väestön tarpeet tulee kuitenkin pyrkiä turvaamaan. Synnytysten ja pikkukeskosten hoidon alueellistaminen on toiminut pitkään muun muassa Pohjois-Suomessa. Kansallista tai kansainväistä alueellistamista on toteutettu kauan ja menestyksellisesti myös vastasyntyneen avosydänkirurgian (keskitetty Helsinkiin) ja vastasyntyneiden vaativimpien hengitysvaikeuksien ECMO-hoidon osalta (keskitetty Tukholmaan).

Lopuksi

Huolimatta riskisyntytysten keskittämisestä kriittisesti sairaita vastasyntyneitä joudutaan toisinaan siirtämään suurempaan hoitoyksikköön. Lisäksi pieni osa synnyttäjistä ei edes ehdi sairaalaan ennen synnytystä. Valmiuksia kuljetusten aikana vaadittaviin hoitoihin onkin syytä parantaa. Alueellistamiseen liittyviä kriittisiä kysymyksiä ovat myös synnytysyksiköiden ja vastasyntyneiden hoitoyksiköiden henkilökunnan ja tilojen riittävyys sekä yksiköiden perhemyönteisyys ja tarkoituksenmukainen sijainti sairaalassa. Tässä on lähi-vuosina haasteita kaikille vastasyntyneiden sairaanhoidosta vastaaville. ■

MIKKO HALLMAN, professori
OYS, lasten ja nuorten klinikka
ja Oulun yliopisto, kliinisen lääketieteen laitos,
lastentaudit

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia

Summary

New challenges for prevention of premature birth-associated respiratory distress

Antenatal glucocorticoid decreases the risk of RDS and other serious developmental diseases in infants born preterm. Elective planned term deliveries before full 39 weeks of gestation increase the risk of RDS. While survival of extremely preterm (<28 weeks) infants has increased dramatically, the increased risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and neuro-sensory disorders (CP, retinopathy of prematurity; ROP, cognitive disorders) remains. Each of these diseases represents a specific disorder in growth and differentiation. Further basic research is required to develop effective prevention of diseases among very preterm infants and – eventually – prevention of very premature births.

KIRJALLISUUTTA

- Aikio O, Hallman M. Nitric oxide in the acute care of newborns and premature infants. *Duodecim* 2004;120:1853–8.
- Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development – alveolar formation and growth. *Biol Neonate* 2006;89:313–22.
- Bry K, Lappalainen U, Hallman M. Intra amniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth. *J Clin Invest* 1997;99:2992–9.
- De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. *Trends Genet* 2011;27:217–23.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- Haataja R, Karjalainen MK, Luukkonen A, ym. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet* 2011;7:e1001293.
- Jakobsson M, Paavonen J. Ennenaikaisen synnytyksen epidemiologia ja etiologia. *Duodecim* 2009;125:1317–23.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9.
- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421–31.
- Kortikosteroidihoito ennenaikaisen synnytyksen uhatessa. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Perinatologinen seura ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2000 [päivitetty 2009]. www.kaypahoito.fi
- Korvenranta E, Linna M, Rautava L, ym. Performance, Effectiveness, and Cost of Treatment Episodes (PERFECT) Preterm Infant Study Group. Hospital costs and quality of life during 4 years after very preterm birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:657–63.
- Lavoie PM, Dubé MP. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:134–8.
- López Bernal A. Mechanisms of labour-biochemical aspects. *Br J Obstet Gynecol* 2003;110 Suppl 20:39–45.
- Marttila R, Haataja R, Guttentag S, Hallman M. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singletons and twins. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1216–22.
- Marttila R, Kaprio J, Hallman M. Respiratory distress syndrome in twin infants compared with singletons. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:271–6.
- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357–68.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:719–27.
- Pitkänen OM, Helve O, Andersson S. Kun keuhkoissa tulvii, ovat pumpput tarpeen – epiteliaalinen natriumkanava hengitysvajauksessa. *Duodecim* 2011;127:43–8.
- Plunkett J, Doniger S, Orabona G, ym. An evolutionary genomic approach to identify genes involved in human birth timing. *PLoS Genet* 2011;7:e1001365.
- Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med* 2008;40:167–95.
- Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, ym. PERFECT Preterm Infant Study Group. 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:e257–63.
- Rämét M, Korppi M, Hallman M. Pattern recognition receptors and genetic risk for RSV infection: value for clinical decision-making? *Pediatr Pulmonol* 2011;46:101–10.
- Salminen A, Vuolteenaho R, Paananen R, Ojaniemi M, Hallman M. Surfactant protein A modulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response related to preterm birth. *Cytokine* 2011;56:442–9.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, ym. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112–21.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, ym. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update. *Neonatology* 2010;97:402–17.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, ym. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360:111–20.
- van Haften T, Byrne R, Bonnet S, ym. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1131–42.
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, ym. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305–11.
- Wert SE, Whittsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:253–74.
- Yadav AK, Madan T, Bernal AL. Surfactant proteins A and D in pregnancy and parturition. *Front Biosci* 2011;3:291–300.
- Zeng X. Human embryonic stem cells: mechanisms to escape replicative senescence? *Stem Cell Rev* 2007;3:270–9.