

MIROSLAW WIELGOŚ*, MARZENA DĘBSKA, MICHAŁ LIPA,
EWELINA LITWIŃSKA, MAGDALENA LITWIŃSKA, NATALIA MAZANOWSKA

Terapia płodu

I. CZĘŚĆ OGÓLNA

Medycyna matczyno-płodowa to dynamicznie rozwijająca się dziedzina, dzięki czemu od wielu już lat możliwe jest diagnozowanie i leczenie nie tylko schorzeń kobiety ciężarnej, ale także nienarodzonego dziecka, rozwijającego się w jej łonie. Początki terapii wewnątrzmacicznej sięgają pierwszej połowy lat sześćdziesiątych dwudziestego wieku. W roku 1963 sir William Liley wykonał pierwszą transfuzję dopłodową, do której wskazaniami była ciężka choroba hemolityczna płodu, spowodowana konfliktem serologicznym. Fakt ten był z całą pewnością jednym z przełomów w medycynie, który zapoczątkował erę leczenia prenatalnego. W tamtych czasach ultrasonografia – stanowiąca obecnie podstawową metodę wizualizacji płodu – nie była jeszcze dostępna w praktyce klinicznej. Jedynym narzędziem obrazowania było badanie rentgenowskie i to właśnie z jego zastosowaniem przez długie lata wykonywano transfuzje wewnątrzmaciczne. Krew przetaczana była do jamy otrzewnowej płodu – aby ją uwidocznić, w dniu poprzedzającym zabieg podawano doowodniowo środek kontrastujący, który – połykany wraz z wodami płodowymi – przedostawał się do jelit, pozwalając następnie na identyfikację narządów jamy brzusznej płodu w skopii rentgenowskiej. W kolejnych latach rozpoczęto również wykonywanie innych zabiegów wewnątrzmacicznych, stosując metodę otwartej chirurgii (*open surgery*), polegającą na szerokim nacięciu powłok jamy brzusznej ciężarnej, nacięciu mięśnia macicy i wyłonieniu tej części płodu, która miała być operowana. W ten sposób wykonywano pierwsze transfuzje donaczyniowe, ale też podjęto się bardziej skomplikowanych i rozległych zabiegów, czego przykładem były operacje naprawcze przepukliny przeponowej płodu. Jednakże ze względu na bardzo wysoką inwazyjność i związany z nią wysoki odsetek powikłań, zaprzestano wykonywania tego typu zabiegów. Kolejnym przełomem – przede wszystkim w diagnostyce, ale także i leczeniu prenatalnym – było wprowadzenie ultrasonografii do praktyki klinicznej, co miało miejsce

* Prof. dr hab. Mirosław Wielgoś (miroslaw.wielgos@wum.edu.pl), Marzena Dębska, Michał Lipa, Ewelina Litwińska, Magdalena Litwińska, Natalia Mazanowska – Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM, Warszawa

w latach 80. XX wieku. Dynamiczny rozwój ultrasonografii umożliwił coraz bardziej szczegółowe i realistyczne obrazowanie tego, co dzieje się we wnętrzu ciężarnej macicy oraz jak rozwija się płód. Jednocześnie coraz częściej zaczęto podejmować próby leczenia niektórych schorzeń płodu oraz wybranych wad strukturalnych. Bardzo pomocne w rozwoju terapii prenatalnej stało się wynalezienie fetoskopii i wprowadzenie jej do arsenału metod stosowanych w perinatologii. Nieocenione usługi w tym zakresie oddaje także laser, mający coraz szersze zastosowanie w terapii płodu.

Stale też rozszerza się spektrum zabiegów, wykonywanych w ramach leczenia prenatalnego. Podkreślenia wymaga fakt, iż znakomita większość z nich wykonywana jest obecnie również w Polsce. Współcześnie stosowane metody terapii wewnątrzmacicznej można podzielić na trzy zasadnicze grupy:

- 1) Chirurgia otwarta
 - operacje rozszczepu kręgosłupa.
- 2) Metody fetoskopowe
 - balonowa okluzja tchawicy płodów z wrodzoną przepukliną przeponową,
 - laserowa ablacja anastomoz naczyńiowych w powikłaniach ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej,
 - operacje rozszczepu kręgosłupa.
- 3) Metody igłowe
 - transfuzje wewnątrzmaciczne,
 - laserowa ablacja naczyńi płodowych (TRAP, sekwestracja płuc, potworniak krzyżowo-guziczny),
 - shunty opłucnowo-owodniowe i pęcherzowo-owodniowe,
 - plastyka balonowa zastawki aortalnej i płucnej,
 - stenty w przegrodzie międzyprzedsionkowej.

Transfuzje wewnątrzmaciczne

Transfuzje wewnątrzmaciczne są najczęściej wykonywanymi zabiegami z zakresu terapii prenatalnej. Wskazaniem do ich wykonania jest ciężka niedokrwistość płodu, która może być spowodowana następującymi czynnikami:

- choroba hemolityczna płodu na tle konfliktu serologicznego (związanego z obecnością u matki przeciwciał przeciwko antygenom obecnym na erytrocytach płodu: najczęściej anty-D, anty-K, anty-c),
 - infekcje wirusowe (głównie parwoviroza B19),
 - sekwencja anemia-policytomia w ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej (TAPS).

W literaturze znajdziemy także doniesienia o skutecznym leczeniu za pomocą transfuzji wewnątrzmacicznej w przypadkach m.in. ciężkiego przetoczenia płodowo-matczynego, *chorangioma* łożyska, guzów płodu czy homozygotycznej alfa-talasemii.

Zabiegi laserowe

TTTS

Najczęstszym wskazaniem do wykonania zabiegu z użyciem lasera w terapii wewnątrzmacicznej jest leczenie zespołu przetoczenia pomiędzy płodami (TTTS), który jest ciężkim i niebezpiecznym powikłaniem ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej. Przyczyną tego stanu są wewnątrzłożyskowe anasomozy naczyniowe, których obecność w postaci tętniczo-żylnych powoduje nie tylko połączenie układów krążenia obu płodów, ale też jednokierunkowy przepływ krwi od płodu zwanego dawcą do płodu biorcy. U pierwszego z nich, na skutek systematycznej utraty krwi, dochodzi nie tylko do ciężkiej niedokrwistości, ale też do narastającej hipowolemii, z następowym obniżeniem filtracji kłębkowej i produkcji moczu, czego efektem jest małowodzie, a następnie kompletne bezwodzie. U płodu biorcy natomiast rozwija się polycytemia, hiperwolemia, zwiększona filtracja kłębkowa, nadmierne wytwarzanie moczu i wielowodzie. Następstwem postępującej hiperwolemii jest również niedomykalność zastawek serca, a w konsekwencji niewydolność krążenia, obrzęk uogólniony i zgon wewnątrzmaciczny. W przypadku ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej zgon jednego z płodów stanowi poważne zagrożenie dla płodu pozostałego przy życiu – na skutek obecności wewnątrzłożyskowych połączeń naczyniowych w takiej sytuacji dochodzi bowiem do gwałtownego spadku ciśnienia na jednym z biegunów tego systemu naczyń połączonych, co z kolei skutkuje tendencją do wyrównywania ciśnień. Dochodzi zatem do niebezpiecznej ostrej hipowolemii i anemizacji u żywego płodu, co może stanowić dla niego zagrożenie życia, a nawet jeśli do tego nie dojdzie, może powodować poważne i nieodwracalne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w mechanizmie niedotlenienia.

Jedyną skuteczną metodą leczenia zespołu przetoczenia jest obecnie laserowa koagulacja wewnątrzłożyskowych anastomoz naczyniowych, odpowiedzialnych za rozwój TTTS. Zabieg wykonywany jest metodą fetoskopową. Po wprowadzeniu fetoskopu do jamy owodni należy dojść do płodowej powierzchni łożyska w miejscu przyczepu błony owodniowej od strony biorcy, a następnie zidentyfikować naczynia łączące i skoagulować je przy pomocy lasera. Ważne jest, aby zamknąć w ten sposób wszystkie naczynia przeszywające, albowiem tylko to zapewnia skuteczność zabiegu. Stopień trudności tej procedury uzależniony jest w głównej mierze od lokalizacji łożyska – w przypadku jego usadowienia na tylnej ścianie macicy warunki techniczne są zdecydowanie bardziej korzystne niż przy lokalizacji na ścianie przedniej. W tej drugiej sytuacji konieczne jest używanie specjalnych zagiętych fetoskopów, umożliwiających lepsze podejście do płodowej powierzchni łożyska. Zabieg wykonuje się pomiędzy 17. a 26. tygodniem ciąży. Zastosowanie tej metody stwarza szansę na utrzymanie przy życiu dwojga dzieci (65–70%) lub przynajmniej jednego z bliźniąt (80–85%).

Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej

Potworniaki okolicy krzyżowo-guzicznej (*sacrococcygeal teratoma*) to łagodne zazwyczaj guzy, mogące jednak stanowić poważne zagrożenie dla płodu – zwłaszcza te o dużych rozmiarach i litej strukturze. Stanowią one bowiem duże dodatkowe łożysko naczyniowe, którego obecność może być nadmiernym obciążeniem dla układu sercowo-naczyniowego, prowadząc w skrajnych przypadkach do ciężkiej niewydolności krążenia i zgonu wewnątrzmacicznego. Aby temu zapobiec, podejmuje się próby laserowej ablacji naczyń, zaopatrujących guz. Zabieg wykonuje się metodą igłową.

Sekwestracja płuc

Jest to bardzo rzadka wada układu oddechowego, występująca z częstością około 1:100000 porodów. Polega ona na obecności fragmentu płuca, który nie ma połączenia z drzewem oskrzelowym i jest unaczyniony przez przetrwałe naczynie krążenia systemowego, odchodzące bezpośrednio od aorty piersiowej. Uwidocznienie tego tzw. *feeding vessel* jest patognomoniczne dla rozpoznania obecności sekwestru płucnego, który zachowuje się jak autonomiczny, szybko rosnący guz. Zasadniczym problemem jest właśnie ta nieprawidłowa masa tkankowa, która – rozrastając się w niekontrolowany sposób, zazwyczaj szybciej niż otoczenie – uciska na pozostałe fragmenty płuca, powodując ich destrukcję, jak też przemieszcza i uciska serce. Prowadzi to do ciężkiej niewydolności krążenia i do zgonu wewnątrzmacicznego. Jedyną skuteczną metodą, która może zapobiec opisanym powikłaniom, jest laserowa obliteracja naczynia odżywiającego. Jego zamknięcie powoduje brak dopływu krwi do sekwestru z następowymi zmianami wstecznymi, prowadzącymi do braku zahamowania dalszego powiększania się tej nieprawidłowej tkanki, a nawet do jej regresji. Po porodzie zazwyczaj konieczne jest usunięcie nieprawidłowego fragmentu płuca, zawierającego sekwestr. W tym przypadku zabieg wykonywany jest również metodą igłową.

TRAP

Zespół odwróconego przecieku tętniczego to jedno z rzadkich powikłań charakterystycznych dla ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej. Za jego wystąpienie odpowiedzialna jest obecność anastomoz tętniczo-tętnicznych w obrębie wspólnego łożyska, w wyniku czego dochodzi do wytworzenia się układu obejmującego tzw. płód bezsercowy (*acardiac twin*), któremu towarzyszy teoretycznie zdrowy współbliźniak, zwany w tym przypadku płodem pompą (*pump twin*). Acardiac jest w zasadzie parabiologiczną strukturą, pozbawioną ośrodkowego układu nerwowego i zazwyczaj serca (w niektórych przypadkach obecne jest szczątkowe serce, które jednak jest zupełnie nieefektywne czynnościowo). Struktura ta jest odżywiana i zaopatrywana w tlen wyłącznie za pośrednictwem płodu pompy, stanowiąc dla niego coraz większe zagrożenie wraz z powiększaniem się rozmiarów acardiaca. W efekcie dochodzi do niewydolności krążenia zdrowego dotych-

czas płodu, a następnie do zgonu wewnątrzmacicznego, co jest również jednoznaczne z zakończeniem bytu płodu bezsercowego. Aby zapobiec tej niekorzystnej sekwencji wydarzeń, metodą z wyboru jest w tym przypadku koagulacja naczyń pępowinowych płodu bezsercowego – najlepiej w ich odcinku śródbrzusznym. Taka forma zabiegu wiąże się z najmniejszym ryzykiem powikłań, do jakich może dojść w jego następstwie. Jest to zabieg igłowy, przy czym do destrukcji naczyń można zastosować laser lub fale radiowe wysokiej częstotliwości.

Rozszczep kręgosłupa u płodu

Rozszczepy kręgosłupa należą do relatywnie często występujących wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (około 1:1000 porodów). Są one ściśle związane z niedoborem kwasu foliowego w organizmie ciężarnej, stąd tak ważna jest suplementacja tego związku w okresie prekonceptyjnym – najlepiej 12 tygodnie przed planowaną ciążą. W przypadku obecności otwartych wad cewy nerwowej obnażony i niechroniony powłokami odcinek rdzenia kręgowego narażony jest na niekorzystne działanie środowiska płynu owodniowego. W rezultacie dochodzi do nieodwracalnych zmian w postaci porażenia kończyn dolnych oraz zwieracza odbytu i cewki moczowej. Innym poważnym powikłaniem jest także wodogłowie. Operacja wykonana w okresie poporodowym oczywiście przynosi bardzo dobry efekt w postaci anatomicznej korekcji wady, jednakże nie może przywrócić utraconych bezpowrotnie funkcji. Jedynie interwencja prenatalna zwiększa szanse na zapobieżenie wystąpienia opisanych powyżej powikłań.

Od wielu już lat z powodzeniem wykonywane są prenatalne operacje naprawcze rozszczepu kręgosłupa. Początkowo były to zabiegi metodą *open surgery*, która polega na szerokim nacięciu powłok jamy brzusznej ciężarnej, wyłonieniu macicy i poprzez dokonane w niej nacięcie uwidocznieniu regionu ciała płodu, który ma być operowany. Po chirurgicznym opracowaniu miejsca rozszczepu i zeszytciu powłok płodu zeszywa się macicę i zamyka powłoki maciczne. Nowszą formą zabiegu są operacje wykonywane techniką małoinwazyjną z zastosowaniem fetoskopii. Troakary – zazwyczaj w liczbie trzech – wprowadzane są do jamy owodni z dostępu przezskórnego i cała operacja korekcyjna odbywa się metodą endoskopową. Rana powłok w zależności od warunków technicznych zamykana jest z użyciem łąty z materiału biologicznego lub zamykana techniką „skóra do skóry”. W ostatnim okresie do praktyki klinicznej wprowadzono trzecią formę zabiegów, tzw. hybrydową, będącą swoistym kompromisem pomiędzy metodą otwartą a fetoskopową. Polega ona na nacięciu powłok jamy brzusznej pacjentki, wyłonieniu macicy i wprowadzeniu przez jej ścianę troakarów (2 lub 3) bezpośrednio do jamy owodni. Dzięki zastosowaniu tej techniki uzyskuje się lepsze efekty operacyjne, wyrażające się mniejszym ryzykiem pooperacyjnego przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Ponadto wariant ten znosi barierę, którą stanowi łożysko

w jego lokalizacji na przedniej ścianie macicy. Warto podkreślić, że endoskopowe zabiegi naprawcze rozszczepek kręgosłupa – zarówno przezskórne, jak i hybrydowe – wykonuje się w środowisku gazowym, po uprzednim częściowym usunięciu płynu owodniowego, którego objętość jest uzupełniana sztucznym płynem po zakończeniu właściwej fazy operacji. Operacje prenatalnej korekcji rozszczepek kręgosłupa wykonuje się pomiędzy 20. a 27. tygodniem ciąży – optymalnie około 25–26. tygodnia.

Główną korzyścią leczenia prenatalnego jest to, że większość operowanych w łonie matki dzieci może samodzielnie chodzić. Tylko niektóre z nich wymagają wsparcia ortopedycznego i rehabilitacji ruchowej. Kolejną istotną sprawą jest to, że takie leczenie zmniejsza dwukrotnie ryzyko wodogłowia i związanej z nim konieczności stosowania zastawkowego drenażu komorowo-otrzewnowego.

Shunty

W przypadku obecności nieprawidłowych przestrzeni płynowych – zarówno wolnych, jak i ograniczonych – konieczna może okazać się terapia odbarczająca. Pojedyncza punkcja nieprawidłowych zbiorników płynu jest efektywna jedynie doraźnie, jednakże nie jest – jako leczenie objawowe – skuteczna długoterminowo. Aby zapobiec nawrotom i rozwojowi związanych z tym powikłań (ucisk, destrukcja, dysfunkcja), zakłada się specjalne dreny, łączące nieprawidłowy zbiornik płynu z jamą owodni. We wnętrzu takiego drenu, zwanego popularnie *shuntem*, znajduje się zastawka, która zapewnia jednokierunkowy przepływ płynu ze zbiornika do jamy owodni. Jako shunty stosuje się cewniki typu *double pig-tail*, których oba końce zwijają się w pętlę po usunięciu prowadnicy, co zmniejsza ryzyko ich przemieszczania się oraz wypadnięcia. W przypadku skutecznie działającego drenażu nieprawidłowe przestrzenie płynowe ulegają systematycznemu opróżnianiu się, dzięki czemu nie dochodzi do destrukcji narządów objętych procesem chorobowym (np. w przypadku zwyrodnienia gruczołako-torbielowatego płuc – CCAM), narządów sąsiednich (CCAM, *hydrothorax*) oraz narządów powiązanych (wady obturacyjne układu moczowego). Chociaż jest to terapia wyłącznie objawowa, u dzieci leczonych tą metodą nie dochodzi do niewydolności krążenia i zgonu wewnątrzmacicznego lub nieodwracalnych uszkodzeń narządowych. Osiągnięcie dzięki temu postępowaniu dojrzałości do życia pozamacicznego umożliwia przeprowadzenie pełnego leczenia przyczynowego w okresie pourodzeniowym.

Fetoskopowa okluzja tchawicy u płodów z wrodzoną przepukliną przeponową

Wrodzona przepuklina przeponowa (CDH) to niezwykle ciężka wada rozwojowa płodu, obarczona wysoką śmiertelnością dzieci w bezpośrednim okresie pourodzeniowym. Istotą wady jest ubytek w ciągłości przepony, zlokalizowany najczęściej po stronie lewej, rzadziej po prawej, a najrzadziej obustronnie. W skrajnych przypadkach możliwy jest także całkowity brak przepony. Na skutek obecności takiego ubytku oraz różnicy

ciśnien pomiędzy jamami ciała dochodzi do przemieszczenia narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej. Przemieszczeniu ulegają głównie jelita i żołądek, a w niektórych przypadkach także wątroba, co zazwyczaj jeszcze bardziej pogarsza rokowanie. W następstwie tej sytuacji dochodzi do ciężkiej hipoplazji płuc, przemieszczenia serca w kierunku ściany klatki piersiowej, połączonego z uciskiem. W przypadku ciężkiej wrodzonej przepukliny przeponowej dziecko rodzi się ze szczątkowymi płucami, niepodatnymi na mechaniczną wentylację, z towarzyszącym ciężkim nadciśnieniem płucnym. Śmiertelność noworodków w takiej sytuacji szacuje się na około 80–90%. Aby zapobiec rozwojowi opisanych powikłań, u płodów dotkniętych schorzeniem stosuje się metodę fetoskopowej terapii prenatalnej, polegającą na balonowej okluzji tchawicy. Zamknięcie drożności dróg oddechowych na tym poziomie powoduje gromadzenie się poniżej balonu płynu produkowanego w pęcherzykach płucnych i oskrzelikach, który w normalnych warunkach na bieżąco jest wydalany do płynu owodniowego. Jego gromadzenie się w płucach w wyniku okluzji powoduje zwiększanie się objętości płuc, jak również przyczynia się do zmiany gradientu ciśnień w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzpłucnej. Postępowanie takie zwiększa ponad dwukrotnie szanse dziecka na przeżycie w okresie wczesnonoworodkowym i dotrwanie w stanie stabilnym do właściwej operacji naprawczej, wykonywanej przez chirurgów dziecięcych. Dzieci takie wymagają specjalistycznej intensywnej opieki neonatologicznej, z zastosowaniem wentylacji pulsacyjnej i tlenu azotu. Balon zakładany jest około 27–28. t.c. Należy usunąć go również metodą fetoskopową około 33–34. t.c.

Kardiologiczne zabiegi prenatalne

Kolejną grupę wysokospecjalistycznych interwencji prenatalnych stanowią zabiegi, wykonywane na sercach płodu. Najczęstszym wskazaniem do ich wykonania jest krytyczna stenoza aortalna, ale przeprowadza się je także w przypadku ciężkiej stenozы płucnej oraz w przypadku zarośniętego otworu owalnego.

II. CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

Transfuzje wewnątrzmaciczne

Wyróżniamy następujące rodzaje transfuzji dopłodowych:

- 1) dootrzewnowa,
- 2) donaczyniowa,
 - żyła pępowinowa,
 - naczynia wewnątrzpłodowe (głównie odcinek wewnątrzwątrobowy żyły pępkowej),
- 3) dosercowa.

Uważa się, że obecnie złotym standardem leczenia ciężkiej niedokrwistości płodu są transfuzje donaczyniowe. Transfuzje dosercowe wykonywane są sporadycznie, co jest

spowodowane wysokim ryzykiem powikłań, które mogą być ich następstwem (tampoda serca, zgon wewnątrzmaciczny). Równie rzadko wykonuje się obecnie transfuzje dootrzewnowe, gdzie podanie koncentratu krwinek czerwonych do jamy otrzewnej prowadzi do ich wchłaniania do układu chłonnego płodu. Ich skuteczność jest mniejsza w porównaniu z transfuzjami donaczyniowymi, a poza tym nie mają one kompletnie zastosowania w przypadku obrzęku uogólnionego, a więc najbardziej zaawansowanej postaci choroby hemolitycznej, bezwzględnie wymagającej natychmiastowej terapii.

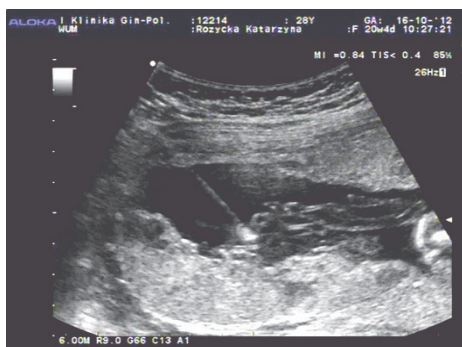
Transfuzje donaczyniowe wykonywane są zazwyczaj począwszy od 20. t.c., ale wraz z rozwojem ultrasonografii i coraz lepszych możliwości wizualizacyjnych, granica ta w ostatnich latach uległa pewnemu obniżeniu – niekiedy nawet poniżej 18. t.c. Transfuzje przeprowadzane poniżej 20. t.c. wiążą się z wyższym ryzykiem powikłań zarówno z powodu trudności technicznej zabiegu, jak i zaawansowania choroby płodu wymagającego leczenia wewnątrzmacicznego na tak wczesnym etapie. Prowadzone są obecnie badania dotyczące nieinwazyjnych dla płodu metod terapii (np. plazmafereza, dożylnie podawanie immunoglobuliny), które być może pozwolą na opóźnienie momentu konieczności wykonania pierwszego zabiegu. Należy pamiętać jednak, że jedyną opcją terapeutyczną u płodu z rozwiniętą już niedokrwistością pozostaje transfuzja.



Ryc. 1. Transfuzja przezłożyskowa do przyczepu pępowiny



Ryc. 2. Transfuzja do naczynia wewnątrzwątrobowego



Ryc. 3. Transfuzja do wolnej pętli pępowiny

W przypadku transfuzji donaczeniowej najbardziej korzystnym miejscem do jej wykonania jest łożyskowy przyczep pępowiny – przy lokalizacji łożyska na przedniej ścianie macicy z dostępu przezłożyskowego, a przy jego usadowieniu na ścianie tylnej – przezowodniowo. Przy niekorzystnych warunkach, kiedy przyczep łożyskowy pępowiny jest niedostępny, alternatywą może być nakłucie wolnej pętli pępowiny. W każdym wariantcie transfuzji dopępowinowej naczyniem z wyboru jest żyła – ma ona znacznie większą średnicę niż tętnica, a poza tym w ścianie tętnic pępowinowych znajdują się liczne włókna nerwowe układu przywspółczulnego, których podrażnienie w trakcie nakłucia może doprowadzić do odruchowej bradykardii, a nawet do zatrzymania krążenia. Dane obserwacyjne wskazują jednak, że nakłucie wolnej pętli pępowiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka poważnych powikłań zabiegu (bradykardii płodu, tamponady pępowiny, krwawienia z miejsca wkłucia). Obecnie obserwuje się zatem zdecydowany trend do unikania transfuzji do wolnej pętli pępowiny. Alternatywą jest nakłucie naczyń wewnątrzpłodowych, a preferowaną opcją jest transfuzja do wewnątrzwątrobowego odcinka żyły pępkowej. Jest to położone wewnątrzwątrobowo naczynie, będące przedłużeniem żyły pępowiny – anatomicznie jest to część pępowinowa lewej gałęzi żyły wrotnej. Analiza danych z wiodących światowych ośrodków terapii płodu wskazuje, że metoda ta jest równie bezpieczna, jak, pozostająca złotym standardem, transfuzja do przyczepu łożyskowego pępowiny.

Do każdego zabiegu transfuzji – zwłaszcza w wariantach przezowodniowych i wewnątrzpłodowych – niezbędne jest uprzednie zwiotczenie płodu. Środek zwiotczający (wraz z lekiem analgetycznym) podaje się domięśniowo lub bezpośrednio do naczynia pępowiny – alternatywnie dootrzewnowo. Procedura ta zdecydowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań związanych z nagłym poruszeniem się płodu, mogącym skutkować przemieszczeniem igły i koniecznością ponownej kordocentezy, a nawet tamponadą pępowiny lub uszkodzeniem naczynia i krwawieniem z miejsca wkłucia.

Podczas zabiegu wykonuje się przyłózkową ocenę wyjściowego hematokrytu lub stężenia hemoglobiny u płodu, co pozwala na kalkulację objętości koncentratu krwinek czerwonych do przetoczenia. Kalkulacja może być wykonana za pomocą kalkulatora uwzględniającego dodatkowo objętość krwi krążącej w jednostce płodowo-łożyskowej w danym wieku ciążowym oraz hematokryt/hemoglobinę dawcy. Docelowy hematokryt płodu po zabiegu sięga 40–50%. Koncentrat krwinek czerwonych do transfuzji dopłodowej to krew grupy 0 Rh minus Kell minus, CMV-ujemna, skrzyżowana z krwią matki, oraz napromieniania i filtrowana w celu zmniejszenia ryzyka reakcji typu przeszczep-przeciwko-gospodarzowi, o hematokrycie sięgającym 75–85%.

Do najczęstszych powikłań transfuzji dopłodowych należą:

- przeciążenie objętościowe układu krążenia płodu (zwłaszcza w przypadku przetoczenia zbyt dużej objętości krwi),

- okluzja żyły pępowinowej/tamponada pępowiny (w przypadku przemieszczenia się igły punkcyjnej ze światła naczynia do galarety Whartona),
- bradykardia,
- krwawienie z miejsca nakłucia.

Wystąpienie powyższych powikłań u płodu, szczególnie w bardziej zaawansowanym wieku ciążowym, może być wskazaniem do wykonania pilnego cięcia cesarskiego. Ryzyko podawane w literaturze wynosi od około 2 do 6% w zależności od stosowanej techniki transfuzji oraz doświadczenia ośrodka prowadzącego terapię. Bardzo rzadko natomiast opisywane są powikłania takie jak przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, przedwczesna czynność skurczowa macicy czy zakażenie wewnątrzmaciczne.

Leczenie wewnątrzmaciczne kontynuuje się z reguły do 35. t.c., kiedy to z uwagi na wielkość i dojrzałość płodu ryzyko związane z zabiegiem wewnątrzmacicznym może przekraczać ryzyko powikłań związanych z wcześniactwem i przeprowadzeniem w razie konieczności dalszych transfuzji w oddziale OION.

Wyniki leczenia niedokrwistości u płodu za pomocą transfuzji wewnątrzmacicznych są bardzo dobre, z odsetkiem przeżycia przekraczającym 90–97% w zależności od ośrodka i zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia terapii wewnątrzmacicznej. Odległe obserwacje również są korzystne i wskazują, że ponad 95% dzieci ma całkowicie prawidłowy rozwój neurologiczny. Czynnikiem nieco pogarszającym rokowanie jest przebyty obrzęk płodu, świadczący o bardzo ciężkiej niedokrwistości, oraz zakażenia pewnymi wirusami (np. parwowirusa B19), które mogą wykazywać neurotropizm. Również jednak w tych grupach prawidłowy rozwój neurologiczny stwierdza się u niemal 90% dzieci. Badania dotyczące wpływu ciężkiej anemii w życiu płodowym na układ sercowo-naczyniowy i ogólny stan zdrowia dorosłych poddanych w życiu płodowym terapii wewnątrzmacicznej są w toku i z pewnością pozwolą na poprawę opieki nad tą unikalną grupą pacjentów.

Piśmiennictwo

- [1] Zwiers C., Lindenburg I.T.M., Klumper F.J., de Haas M., Oepkes D., Van Kamp I.L. (2017), *Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures*. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 50(2): 180–186. doi: 10.1002/uog.17319
- [2] Zwiers C., van Kamp I., Oepkes D., Lopriore E. (2017), *Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn – review on current management and outcome*. *Expert Rev. Hematol.* 10(4): 337–344. doi: 10.1080/17474086.2017.1305265
- [3] Oepkes D., Adama van Scheltema P. (2007), *Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia*. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 12(6): 432–438. doi: 10.1016/j.siny.2007.06.007
- [4] Lindenburg I.T.M., van Klink J.M., Smits-Wintjens V.E.H.J., van Kamp I.L., Oepkes D., Lo-

- priore E. (2013), *Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review*. Prenat. Diagn. 33(9): 815–822. doi: 10.1002/pd.4152
- [5] Van Kamp I.L., Klumper F.J.C.M., Oepkes D., et al. (2005), *Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization*. Am. J. Obstet. Gynecol. 192(1): 171–177. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.063
- [6] Somerset D.A., Moore A., Whittle M.J., Martin W., Kilby M.D. (2006), *An audit of outcome in intravascular transfusions using the intrahepatic portion of the fetal umbilical vein compared to cordocentesis*. Fetal Diagn. Ther. 21(3): 272–276. doi: 10.1159/000091355
- [7] Bellieni C.V. (2021), *Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress*. Pediatr Res. 89(7): 1612–1618. doi: 10.1038/s41390-020-01170-2

Zespół przetoczenia pomiędzy płodami

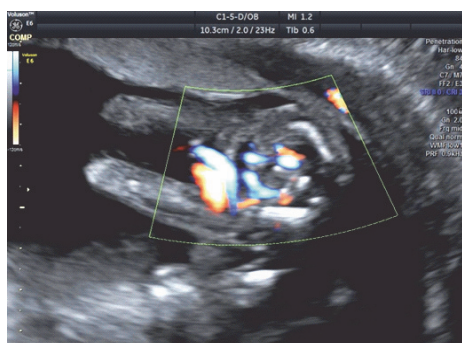
Ciąże bliźniacze wciąż pozostają aktualnym wyzwaniem w perinatologii. Najczęstszym rodzajem bliźniąt są tzw. bliźnięta dwukosmówkowe, powstające głównie wskutek zapłodnienia dwóch komórek jajowych przez dwa plemniki. Wówczas takie bliźnięta mają dwa niezależne łożyska, układy krążenia i worki owodniowe. *De facto* mogą być traktowane jak dwie ciąży pojedyncze toczące się równolegle. Natomiast w przypadkach, kiedy pierwotnie pojedyncza komórka samoistnie podzieli się na dwie potomne w ciągu 3 do 7 dni od zapłodnienia, rozwijają się wówczas bliźnięta jednokosmówkowe dwuowodniowe posiadające oddzielne worki owodniowe, ale wspólny układ krążenia pod postacią wspólnego łożyska [1].

W 95–98% takich ciąży stwierdzane są anastomozy naczyniowe, które łączą układy krążenia i to przez nie dochodzi do wymiany krwi pomiędzy płodami [2]. Mimo tego, że zdecydowana większość takich ciąży kończy się pozytywnie – urodzeniem dwójki zdrowych noworodków, to każda taka ciąża powinna od początku pozostawać pod opieką ośrodka referencyjnego specjalizującego się w ciążyach jednokosmówkowych ze względu na 10–15% ryzyko rozwoju zespołu przetoczenia między bliźniętami. Wyłącznie odpowiedni schemat monitorowania pozwala na wczesne wykrywanie powikłań i zapobieganie ich nieodwracalnym konsekwencjom [3].

W przypadku postępującej, nie zrównoważonej wymiany krwi poprzez anastomozy we wspólnym łożysku jedno z bliźniąt w zespole TTTS przyjmuje rolę tzw. „dawcy”, a drugie „biorcy”. Podstawą rozpoznania zespołu TTTS jest badanie ultrasonograficzne, a pierwszym markerem w trakcie badania jest sekwencja małowodzie-wielowodzie. Typowo zespół TTTS rozwija się około 20. t.c., aczkolwiek znane są przypadki wczesnego zespołu (nawet przed 16. tygodniem) lub w III trymestrze ciąży. W przebiegu zespołu przetoczenia płód dawca ma zmniejszającą się objętość płynu owodniowego ze względu na przetaczanie krwi do płodu biorcy. Z kolei płód biorca, próbując ograniczyć przeciążenie hemodynamiczne wynikające z dodatkowej objętości krwi, zwiększa

ukrwienie nerek co powoduje zwiększoną produkcję moczu prowadzącą do wielowodzia. Postępujący zespół TTTS powoduje, że płód dawca jest opłaszczony przez błonę rozdzielającą worki owodniowe, a ponadto zostaje przyciśnięty do ściany macicy przez wysokie ciśnienie płynu wywierane przez wielowodzie w worku owodniowym biorcy. W literaturze anglosaskiej taki obraz określa się mianem *stuck twin*. Z perspektywy pacjentki do objawów sugerujących początek zespołu TTTS można zaliczyć nagłe powiększenie wymiarów brzucha, napinania/bóle podbrzusza czy trudności w oddychaniu, szczególnie w pozycji leżącej. Każdy z tych objawów może pośrednio wynikać z wielowodzia u płodu biorcy i szybkiego rozciągania tkanek matki [4].

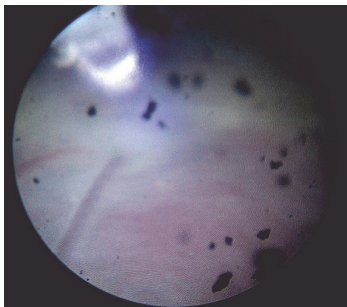
W 1999 roku Ruben Quintero zaproponował V-stopniową skalę do oceny zaawansowania zespołu TTTS, która mimo wielu prób modyfikacji, a nawet propozycji zastąpienia jej innymi kryteriami, uznawana jest za wiodącą na całym świecie. Biorąc pod uwagę złożoność zespołu TTTS, dodatkowe parametry mogą być ważnym aspektem w sprawowaniu opieki perinatalnej, aczkolwiek stosunkowo prosta klasyfikacja wyróżniająca zespół TTTS I–V stopnia jest wykorzystywana we wszystkich ośrodkach terapii płodu. W I stopniu TTTS według Quintero stwierdzana jest sekwencja małowodzie/wielowodzie na podstawie pomiarów najgłębszych kieszeni płynów owodniowych u bliźniąt. Evolucja wiedzy na temat przebiegu zespołu TTTS pozwoliła na indywidualne rozpoznawanie wielowodzia w zależności od zaawansowania ciąży: w przypadku ciąży do 16. tygodnia za wielowodzie uznaje się pomiar najgłębszej kieszeni płynowej co najmniej 6 cm, pomiędzy 16–20. tygodniem co najmniej 8 cm, a po 20. tygodniu powyżej 10 cm. W II stopniu oprócz wspomnianej powyżej sekwencji stwierdza się niewidoczny pęcherz moczowy (ryc. 4). Stopień III dodatkowo powikłany jest nieprawidłowymi wartościami przepływów naczyniowych w badaniu Dopplerowskim. W przypadku progresji do stopnia IV obserwuje się obrzęk u jednego lub dwóch bliźniąt, a stopień V to obumarcie jednego lub dwóch z nich [5, 4].



Ryc. 4. Niewidoczny pęcherz moczowy w II stopniu zaawansowania zespołu TTTS według klasyfikacji Quintero

W przypadku niepodjęcia jakichkolwiek działań ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego lub skrajnego wcześniactwa i poważnych powikłań w okresie noworodkowym wy-

nosi blisko 100%. Pierwsze próby leczenia zespołu przetoczenia między bliźniętami w końcu XX wieku skupiały się jedynie na przeciwdziałaniu konsekwencji wynikających z wielowodzia u płodu biorcy. Podstawową metodą były seryjne amnioredukcje, polegające na zmniejszaniu objętości płynu owodniowego za pomocą igły pod kontrolą ultrasonograficzną. Takie zabiegi jedynie chwilowo redukowały objawy u ciężarnej, ale w żadnym razie nie leczyły postępującego uszkodzenia układu krążenia bliźniąt [6]. Dopiero wprowadzenie mikroinwazyjnych zabiegów fetoskopowych (wewnątrzmacicznych), polegających na lokalizowaniu, a następnie laserowym zamykaniu połączeń naczyniowych na powierzchni wspólnego łożyska, pozwoliło na przyczynowe leczenie zespołu TTTS i znaczną poprawę wyników perinatalnych. Początkowo była to koagulacja nieselektywna, polegająca na laserowym zamykaniu naczyń w wybranej przez operatora kolejności. Następnie zaproponowano sekwencyjną koagulację anastomoz, mającą na celu możliwe największe wyrównanie objętości krwi u płodów, a swoistym dopełnieniem zabiegów fetoskopowych stała się technika Salomona, która polega na całkowitym rozdzielaniu układów naczyniowych płodów we wspólnym łożysku, a jednocześnie mającą na celu ograniczanie rewaskularyzacji anastomoz [7]. Dzięki tej technice zmniejsza się odsetek powikłań pod postacią nawrotu zespołu TTTS czy powikłania opisanego po raz pierwszy w 2006 roku – zespołu anemii-policytemii (TAPS, *twin anemia-polycythemia sequence*) [8]. Oprócz ewolucji samej techniki operacji zmieniają się również kryteria kwalifikacji. Obecnie za wskazanie do operacji uważa się zespół TTTS I stopnia z objawowym wielowodziem lub co najmniej II stopień (niezależnie od innych parametrów) [9] (ryc. 5 i 6).



Ryc. 5. Laseroterapia fetoskopowa anastomoz naczyniowych – zdjęcie z zabiegu. Widoczna aktywowana wiązka laserowa oraz skoagulowane anastomozy łączące układy krążenia bliźniąt



Ryc. 6. Poporodowa ocena łożyska w ciąży powikłanej zespołem TTTS poddanej laseroterapii – widoczna linia koagulacji anastomoz oraz linia podziału układów naczyniowych po zastawianiu techniki Salomona

Poprawa modelu opieki perinatalnej – organizacja ośrodków referencyjnych, świadomość wśród personelu medycznego oraz coraz lepsze wyniki operacji wewnątrzmacicznych doprowadziły do wysokich odsetków żywych przeżyć – niezależnie od stopnia zaawansowania w przypadku zespołu TTTS można liczyć przynajmniej na jedno żywe urodzenie w 90% przypadków, a około 60–65% ciąży kończy się narodzinami dwójki, żywych noworodków [10]. Ponadto coraz liczniejsze badania na temat rozwoju dzieci z powikłanych ciąży jednokosmówkowych, w tym po laseroterapii z powodu TTTS, dostarczają nowej wiedzy w zakresie patofizjologii. Szczególnie istotne są powikłania kardiologiczne (kardiomiopatie czy nabyte wady serca, np. zwężenie pnia płucnego) oraz neurologiczne (uszkodzenie mózgowia po obumarciu jednego z bliźniąt czy same efekty laseroterapii na rozwój poznawczy) [11–13]. Najnowsze dane sugerują, że ryzyko nieprawidłowego rozwoju neurologicznego u takich dzieci wynosi około 2% w przypadku podjęcia leczenia prenatalnego. Jeżeli nie zostanie podjęta jakakolwiek interwencja, a dojdzie do obumarcia wewnątrzmacicznego bez uprzedniego zamknięcia anastomoz naczyńowych, ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego może sięgać nawet 30% [14].

Zespół TTTS, podobnie jak wiele innych powikłań w ciąży bliźniaczej, ilustruje, jak ważna jest diagnostyka prenatalna i terapia płodu. Nieleczony zespół przetoczenia między bliźniętami cechuje się prawie 100% śmiertelnością lub ciężkim i nieodwracalnym uszkodzeniem w okresie rozwoju dziecięcego, a w przypadku wdrożenia leczenia w okresie prenatalnym możemy liczyć na przeżycie przynajmniej jednego, zdrowego dziecka w 9 na 10 takich przypadków z normalną jakością życia. Biorąc pod uwagę, jak dynamicznie rozwija się terapia płodu, niewykluczone, że w przyszłości będziemy świadkami jeszcze lepszych wyników zabiegów w łonie matki.

Piśmiennictwo

- [1] Costa-Castro T. et al. (2016), *Velamentous cord insertion in dichorionic and monochorionic twin pregnancies – Does it make a difference?* Placenta 42, 87–92.
- [2] Lipa M., Kosinski P., Stanirowski P., Wielgos M., Bomba-Opon D. (2020), *Vascular anastomoses in intrauterine growth in monochorionic twins*. J. Perinat. Med. 48, 539–543.
- [3] Stagnati V. et al. (2017), *Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 49: 573–582 Preprint at <https://doi.org/10.1002/uog.15989>.
- [4] Tollenaar L.S.A. et al. (2019), *Twin-twin transfusion syndrome with anemia-polycythemia: Prevalence, characteristics, and outcome*. J Clin Med 8.
- [5] Quintero R.A. et al. (1999), *Suite 160, Tampa, FL 33613*. Journal of Perinatology 1 <http://www.stockton-press.co.uk>.
- [6] Rossi A.C., D’Addario V. (2008), *Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 198: 147–152. Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.09.043>.

- [7] Knijnenburg P.J.C. et al. (2021), *Placental Abruption after Fetoscopic Laser Surgery in Twin-Twin Transfusion Syndrome: The Role of the Solomon Technique*. *Fetal. Diagn. Ther.* 48, 660–666.
- [8] Tollenaar L.S.A. et al. (2020), *Post-laser twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 164 cases*. *J. Clin. Med.* 9.
- [9] Khalil A., Liu B. (2021), *Controversies in the management of twin pregnancy*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 57: 888–902. Preprint at <https://doi.org/10.1002/uog.22181>.
- [10] Khalil A., Cooper E., Townsend R., Thilaganathan B. (2016) *Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis*. *Twin Research and Human Genetics* 19: 207–216. Preprint at <https://doi.org/10.1017/thg.2016.33>.
- [11] Groene S.G., Tollenaar L.S.A., Middeldorp J.M., Lopriore E. (2022), *Neonatal management and outcome in complicated monochorionic twins: What have we learned in the past decade and what should you know?* *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.016>.
- [12] Brandsma F.L. et al. (2020), *Behavioural outcome in twin-twin transfusion syndrome survivors treated with laser surgery*. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal*. Ed. 105, F304–F309.
- [13] Eschbach S.J. et al. (2018), *Acquired right ventricular outflow tract obstruction in twin-to-twin transfusion syndrome; a prospective longitudinal study*. *Prenat. Diagn.* 38, 1013–1019.
- [14] Sileo F.G., Curado J., D'Antonio F., Benlioglu C., Khalil A. (2022), *Incidence and outcome of prenatal brain abnormalities in twin to twin transfusion syndrome: systematic review and meta analysis*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* doi: 10.1002/uog.24895.

Wrodzona przepuklina przeponowa

Wrodzona przepuklina przeponowa (CDH, *congenital diaphragmatic hernia*) jest rzadką wadą wrodzoną charakteryzującą się niecałkowitym zamknięciem przepony i przemieszczeniem narządów jamy brzusznej płodu do klatki piersiowej, co prowadzi do hipoplazji płuc, poporodowego nadciśnienia płucnego z powodu przebudowy naczyń i dysfunkcji serca [1]. Chociaż etiologia wrodzonej przepukliny przeponowej pozostaje nieznana, CDH ma w około jednej trzeciej przypadków pochodzenie wielogenowe [2]. Częstość występowania CDH wynosi od 1 na 2500 do 1 na 3500 żywych urodzeń. W większości przypadków (90%) lokalizuje się w tylnobocznej części przepony, znanej jako przepuklina Bochdaleka, przy czym ponad 85% występuje po lewej stronie. Wada ta może być również zlokalizowana po stronie prawej (10% przypadków) i rzadko obustronnie (2%). W skrajnych przypadkach możliwy jest także całkowity brak przepony [3]. Wysoka śmiertelność i zachorowalność związana z CDH są bezpośrednią konsekwencją niewydolności oddechowej i nadciśnienia płucnego, które w około 30% przypadków prowadzi do śmierci noworodków mimo opieki noworodkowej w wyspecjalizowanych ośrodkach trzeciego stopnia referencyjności [4]. Dzieci, które przeżyją, mogą mieć poważne schorzenia, głównie o charakterze sercowo-oddechowym, ale także problemy z odżywianiem, refluks, zaburzenie wzrastania i problemy ortopedyczne [5]. Diagnostyka prenatalna wrodzonej przepukliny przeponowej uległa znaczącej poprawie wraz

z wprowadzeniem przesiewowych badań ultrasonograficznych. W konsekwencji obecnie dwie trzecie przypadków tej wady są wykrywane najpóźniej w drugim trymestrze ciąży [6]. Koniecznym jest również wykluczenie nieprawidłowości współistniejących z CDH.

W większości przypadków CDH ma charakter izolowany (30–70%), jednak w 30–50% przypadków może współistnieć z wrodzoną wadą rozwojową, najczęściej wadą serca (10–15% przypadków) [7]. Wady chromosomowe współistnieją w 10% przypadków wrodzonej przepukliny przeponowej w tym aneuploidie całkowite lub mozaikowe oraz warianty liczby kopii, które można zidentyfikować za pomocą prenatalnego badania techniką hybrydyzacji porównawczej do mikromacierzy [8]. Zespoły monogenowe występują w 3–10% przypadków CDH, w tym zespoły sprzężone z chromosomem X, zespoły autosomalne dominujące i zespoły autosomalne recesywne. Wraz z rozwojem technologii sekwencjonowania stwierdzono związek CDH z różnorodnymi zaburzeniami pojedynczego genu. Obecność powiązanej nieprawidłowości strukturalnej lub genetycznej powoduje zwiększone ryzyko śmiertelności w CDH [9–11].

Diagnostyka ultrasonograficzna

Obrazy ultrasonograficzne u płodów z CDH są niezwykle zróżnicowane. Najczęściej obserwuje się torbielowatą strukturę (żołądek) po stronie lewej w obrębie klatki piersiowej, przylegającą do serca z następowym przesunięciem sylwetki serca w stronę ściany klatki piersiowej (ryc. 7). W innych przypadkach, gdy żołądek nie jest w sposób oczywisty położony w klatce piersiowej, podejrzenie CDH jest oparte na stwierdzeniu przesunięcia serca w stronę przeciwną do lokalizacji przepukliny przeponowej. Diagnostyka jest możliwa w pierwszym trymestrze, jednak najczęściej wada ta jest rozpoznawana w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Po 22. t.c. CDH może prowadzić do rozwoju wielowodzia. Do klatki piersiowej płodu, poza żołądkiem, przesunięte mogą być również inne organy takie, jak: pętle jelitowe, śledziona i część wątroby. Prawostronna CDH jest trudniejsza do rozpoznania w porównaniu do zmian lewostronnych ze względu na fakt, że wątroba ma bardzo zbliżoną echogeniczność do tkanki płucnej. Prawostronną przepuklinę przeponową należy podejrzewać, gdy serce przesunięte jest na stronę lewą [12].

Czynniki rokownicze w CDH

Wszystkie noworodki z CDH wymagają zabiegu chirurgicznego po urodzeniu, ale nasilenie wady bezpośrednio koreluje z chorobowością i śmiertelnością [13–15]. Badanie ultrasonograficzne pozwala na wykrycie i ocenę stopnia ciężkości przepukliny przeponowej. Badaniem komplementarnym w stosunku do ultrasonografii jest badanie techniką rezonansu magnetycznego [16]. Rozmiar ubytku w obrębie przepony nie może być bezpośrednio uwidoczniiony w prenatalnym USG, wykonuje się zatem pośrednią ocenę stopnia ciężkości wady. Ultrasonograficznym wskaźnikiem predykcyjnym stopnia ciężkości wrodzonej przepukliny przeponowej o aktualnie historycznym znaczeniu jest

wskaźnik płuco-głowa (LHR, *lung to head ratio*), czyli stosunek obliczonej powierzchni kontralateralnego płuca do obwodu głowy. Pomiar powierzchni płuca następuje po uzyskaniu przekroju klatki piersiowej płodu na poziomie czterokomorowego przekroju serca. Wykazano, że wskaźnik LHR jest w znacznym stopniu zależny od operatora, ponieważ może zostać wykonany za pośrednictwem różnych metod (najdłuższy wymiar, wymiar przednio-tylny, metody pomiaru obwodu) sprzyjając uzyskiwaniu odmiennych wyników. Istnieją również ograniczenia w zakresie wieku ciążowego, zgodnie z którymi należy ograniczyć jego stosowanie do 22–28. t.c. w przypadku stwierdzenia przesunięcia wątroby do klatki piersiowej płodu [17]. Ostatnie badania jednoznacznie sugerują, że najbardziej powtarzalne pomiary LHR wykonywane są metodą ultrasonograficzną poprzez manualne obrysowanie obszaru płuca [18]. Celem minimalizacji nieścisłości „obserwowany” LHR jest często porównywany z „oczekiwanym” LHR w oparciu o wiek ciążowy. Uzyskiwany jest w ten sposób wskaźnik o/e LHR (*observed to expected LHR*). Wskaźnik LHR poniżej 1 lub mniejszy niż o/e LHR 25% cechuje ciężką postać wrodzonej przepukliny przeponowej [19]. Wskaźnik o/e LHR jest lepszym narzędziem w porównaniu do LHR, czułość o/e LHR w przewidywaniu przeżycia noworodków z CDH lewostronną jest nadal niezadowolająca (około 46% z 10% odsetkiem wyników fałszywie dodatnich). Wynika to najprawdopodobniej z ograniczeń technik ultrasonograficznych dwuwymiarowych [20]. Zastosowanie trójwymiarowej ultrasonografii miało prowadzić do poprawy jakości pomiaru, jednak nawet w przypadku tej metody objętość kontralateralnego płuca może być niedoszacowana o 25% [21]. Aktualnie zdecydowana większość ośrodków stosuje techniki MRI płodu w celu oszacowania pomiaru objętości płuc płodu, biorąc pod uwagę fakt, że MRI pozwala na lepszy kontrast tkanek miękkich i jest mniej zależny od masy ciała matki i pozycji/prezentacji płodu. Zgodnie z badaniem Style et al. jedynym niezależnym predyktorem przeżycia poporodowego według analizy regresji logistycznej [iloraz szans (OR) = 0,890; $P < 0,01$] wydaje się być oceniony w drugim trymestrze techniką MRI o/e TLV (*observed to expected Total Lung Volume*). Badaniem objęto 197 płodów z CDH; u 57 płodów wykonano MRI w drugim i trzecim trymestrze ciąży [22]. Objętości płuc uzyskane w trzecim trymestrze na podstawie badania techniką rezonansu magnetycznego stanowiły niezależne czynniki prognostyczne nasilenia nadciśnienia płucnego lub konieczności zastosowania ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation* – pozaustrojowe utlenowanie krwi). Do pozostałych czynników prognostycznych należy lokalizacja wady (CDH prawostronna jest uważana za gorzej rokującą niż lewostronna), obecność lub brak przesunięcia wątroby do klatki piersiowej (postać z przesunięciem wątroby cechuje poważniejsze rokowanie), pozycja żołądka na wysokości przekroju czterojamowego serca (tylna lokalizacja wskazuje na większą przepuklinę trzewną i jest dlatego związana z poważniejszym rokowaniem) wraz z obliczonym w badaniu MRI odsetkiem przesuniętej wątroby oraz obliczonym wskaźnikiem

obserwowanej do oczekiwanej całkowitej objętości płuc (o/e TLV) [23, 24]. Przesunięcie wątroby do klatki piersiowej w odsetku większym niż 20% i o/e TLV poniżej 30% w prenatalnym MRI uważa się za predyktory poważnego rokowania związane z 50–75% ryzykiem zgonu lub ciężką zachorowalnością w następstwie hipoplazji płuc, w tym koniecznością zastosowania ECMO [16, 25]. Badanie retrospektywne porównujące wszystkie metody obrazowania wykazało, że o/e TLV oceniony na podstawie MRI stanowi najlepszy wskaźnik prognozujący śmiertelność z 83% dokładnością [16].

Terapia wewnątrzmaciczna CDH

Obserwowany jest znaczący postęp w ocenie prenatalnej wrodzonej przepukliny przeponowej, jak i technikach terapii wewnątrzmacicznej ciężych powikłanych tą wadą. Po początkowych nieudanych próbach naprawy CDH *in utero* stosując techniki otwartej chirurgii płodu, opracowano małoinwazyjne chirurgiczne interwencje prenatalne mające na celu poprawę wielkości płuc, a w konsekwencji poprawę ich funkcji, a tym samym wyników noworodkowych. Jedną z takich interwencji jest fetoskopowa okluzja tchawicy płodu (FETO, *fetal endoluminal tracheal occlusion*) [26–28]. W trakcie procedury FETO fetoskop małego kalibru wraz z osłoną (łącznie 3 mm średnicy) są wprowadzane do jamy owodniowej przez powłoki brzuszne matki, a następnie fetoskop wprowadzany jest do tchawicy płodu przez jamę ustną (ryc. 8) [29].

W momencie uwidocznienia tchawicy i ostrogi, mały lateksowy balon z jednokierunkową zastawką jest wypełniany solą fizjologiczną i umieszczany poniżej poziomu strun głosowych (ryc. 9). Zawór jednokierunkowy w proksymalnej części balonu uniemożliwia jego opróżnienie, a ciśnienie wewnątrz balonu pozwala na jego pozostanie w tchawicy w miarę rozwoju płodu. Okluzja tchawicy zatrzymuje płyn pęcherzykowy w płucach, co pozwala na ich rozwój w kolejnych tygodniach ciąży. Przed porodem wykonuje się drugi zabieg fetoskopowy, w którym przekłuwa się balon za pomocą igły, która jest wprowadzana przez kanał roboczy fetoskopu, a następnie przy pomocy kleszczy balon zostaje usunięty. W przypadkach, w których konieczne jest pilne usunięcie balonu (rozpoczęty poród, wskazania położnicze) i nie jest możliwe wykonanie fetoskopii, należy przeskórnie przekłuć balon pod kontrolą USG. Inną techniką stosowaną w nagłych sytuacjach jest poród z zastosowaniem procedury EXIT (EXIT, *ex-utero intrapartum treatment*), umożliwiającej usunięcie balonu podczas gdy noworodek wciąż znajduje się na krążeniu łożyskowym. Biorąc pod uwagę ryzyko asfiksji noworodka po porodzie z balonem *in situ*, każdy zespół wykonujący FETO musi mieć całodobową możliwość wykonania awaryjnego usunięcia balonu (*in utero*, w EXIT lub po urodzeniu). FETO jest zwykle wykonywane w znieczuleniu miejscowym (choć w niektórych przypadkach można zastosować znieczulenie przewodowe). Płód w czasie operacji jest również domięśniowo znieczulany kombinacją środka przeciwbólowego/ antycholinergicznego/ zwiotczającego [30, 31].

Dane dotyczące korzyści płynących z FETO są zróżnicowane. Pierwsze, wstępne prospektywne randomizowane badanie obejmujące 24 pacjentów z CDH z przemieszczeniem wątroby i LHR poniżej 1,4 nie wykazało poprawy przeżycia u noworodków losowo przydzielonych do grupy FETO (73% przeżycie do 90 dni w grupie FETO vs. 77% przeżycie w grupie standardowej opieki, $P = 1,00$) [32]. Komitet monitorowania bezpieczeństwa danych przerwał badanie przedwcześnie z powodu niespodziewanie wysokiej przeżywalności w grupie standardowej opieki. Ponadto u ciężarnych poddanych procedurze FETO stwierdzono wyższe wskaźniki przedwczesnego pęknięcia błon owodniowych oraz porodu przedwczesnego (30,8 tygodni vs. 37,0 tygodni, $P < 0,001$). Pomimo tych wstępnych danych, kolejne badania obejmujące retrospektywną analizę serii przypadków oraz małe randomizowane badania wykazały, że FETO poprawia przeżycie zarówno w lewostronnej, jak i prawostronnej ciężkiej postaci wrodzonej przepukliny przeponowej. W retrospektywnej analizie kohorty 210 płodów z CDH, poddanych FETO z powodu ciężkiej postaci CDH (zdefiniowanej jako o/e LHR, które jest równoważne $LHR < 1$), przeżywalność w lewostronnej CDH wynosiła 49,1% (w porównaniu z 24,1% w historycznej grupie kontrolnej) i 35,3% w prawostronnej postaci CDH (w porównaniu z 0% w historycznej grupie kontrolnej) [19]. Randomizowane badanie kontrolne obejmujące 41 płodów z ciężką postacią CDH wykazało 6-miesięczny wskaźnik przeżycia wynoszący 50% w grupie FETO w porównaniu z 4,8% w grupie kontrolnej leczonej operacją postnatalną [ryzyko względne (RR) = 10,5 (95% CI, 1,5–74,7), $p < 0,01$] [33]. Wykazano, że FETO zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju przetrwałego nadciśnienia płucnego ocenianego za pomocą badania echokardiograficznego w 1. roku życia [34]. Określenie potencjalnej korzyści z FETO było trudne ze względu na heterogenność opublikowanych badań. Wadą tych badań był fakt, że zostały przeprowadzone w różnych klinikach, placówkach opieki na całym świecie, w tym w ośrodkach z i bez dostępności ECMO, przy użyciu różnych kryteriów włączenia i z zastosowaniem różnych metod pomiaru płuc oraz z różnymi wyjściowymi wskaźnikami przeżycia bez FETO. Aby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie dotyczące skuteczności, korzyści i zagrożeń związanych z FETO, zapoczątkowano międzynarodowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, obejmujące płody zarówno z ciężką, jak i umiarkowaną postacią wrodzonej przepukliny przeponowej (TOTAL *Trial-Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth* – okluzja tchawicy w celu przyspieszenia – www.totaltrial.eu). W ciężkiej postaci wrodzonej przepukliny przeponowej FETO wykonywano w 27+0–29+6 tygodniu ciąży (określane jako „wczesne”), a w umiarkowanej postaci w 30+0–31+6 tygodniu („późne”). Przeżywalność do wypisu z oddziału intensywnej terapii noworodków wzrosła o 25% (95% CI: +6 do +46; $p = 0,0091$) i 13% (–1 do +28; $p = 0,059$) u płodów z ciężką i umiarkowaną postacią CDH. Procedura FETO nie jest jednak pozbawiona potencjalnych komplikacji. Biorąc pod uwagę konieczność wejścia do jamy owodni podczas obu zabiegów

fetoskopowych (jeden celem założenia balonu, drugi celem przebicia i usunięcia balonu), ciężarne przechodzące procedurę FETO są zagrożone podwyższonym ryzykiem przedwczesnego pęknięcia błon owodniowych i porodu przedwczesnego [35, 36].

Perspektywy

Chociaż wyniki badania TOTAL przedstawiły dane dotyczące zagrożeń i korzyści związanych z FETO, celem optymalizacji opieki nad płodami i noworodkami z CDH należy również zwrócić uwagę na nowe możliwości i kierunki terapii stanowiące przyszłość terapii wewnątrzmacicznej wrodzonej przepukliny przeponowej. Pierwszą z nich jest nowy balon (*Smart-To*) opracowywany przez grupę badaczy z Francji, który ma stanowić odpowiedź na komplikacje pojawiające się w trakcie procedury usunięcia balonu. W nowym balonie zastosowano magnetyczną zastawkę w proksymalnym odcinku balonu. Zastawka magnetyczna składa się z kulki magnetycznej, która znajduje się wewnątrz balonu, ale bezpośrednio przylega do metalowego pierścienia/cylindra. Wstrzyknięcie soli fizjologicznej przez zastawkę przemieszcza kulkę dystalnie, umożliwiając wypełnienie balonu. Po zakończeniu napełniania kulka przemieszcza się z powrotem do metalowego cylindra. Kiedy balon jest poddawany wpływowi pola magnetycznego pod postacią rezonansu magnetycznego kulka wysuwa się z cylindra, umożliwiając opróżnienie balonu, który następnie jest wypłukiwany z płuc wraz z prawidłowo wydostającym się płynem. W ten sposób nie ma konieczności wykonywania powtórnej fetoskopii [37].

Aktualnie na modelach zwierzęcych toczą się również badania dotyczące terapii wspomagającej przy użyciu komórek macierzystych lub sildenafilu [38–42].

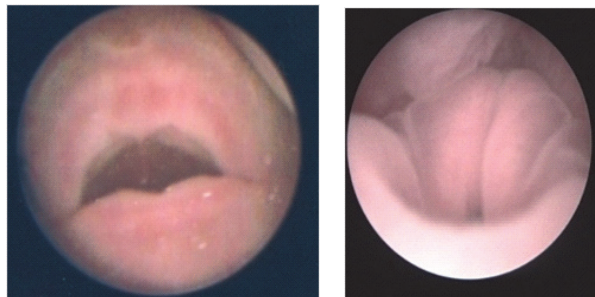
Podsumowanie

Rozwój narzędzi służących ocenie prenatalnej wrodzonej przepukliny przeponowej, jak również technik terapii *in utero* dokonuje się niezwykle szybko. Terapia wewnątrzmaciczna zwiększa ponaddwukrotnie szanse dziecka na przeżycie w okresie wczesnonoworodkowym i dotrwanie w stanie stabilnym do właściwej operacji naprawczej, wykonywanej przez chirurgów dziecięcych.

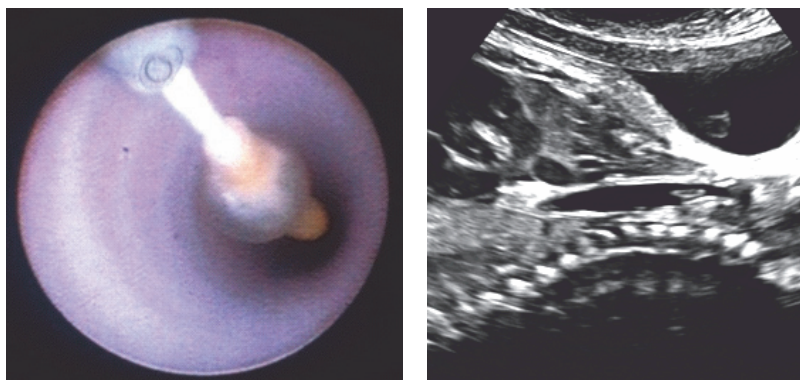


Ryc. 7. Przepuklina przeponowa
– obraz ultrasonograficzny

Zarówno dane uzyskane z badań przeprowadzonych dotychczas na zwierzętach, jak i na ludziach wykazały, że podstawy patofizjologiczne CDH są wieloczynnikowe i wydaje się, że przyszłe techniki obrazowania prenatalnego i interwencje wewnątrzmaciczne będą również zmierzały w tym kierunku.



Ryc. 8. Jama ustna i nagłośnia – obraz fetoskopowy



Ryc. 9. Balon wprowadzony do tchawicy płodu – obraz fetoskopowy i ultrasonograficzny

Piśmiennictwo

- [1] Ameis D., Khoshgoo N.(2017), *Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia*. Semin. Pediatr. Surg. 26(3): 123–128.
- [2] Zani A., Chung W.K., Deprest J. et al. (2022), *Congenital diaphragmatic hernia*. Nat. Rev. Dis. Primers. 8(1): 37.
- [3] McGivern M.R., Best K.E., Rankin J. et al. (2015), *Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study*. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 100(2): F137–F144.
- [4] Blumenfeld Y.J., Belfort M.A. (2020), *New approaches to congenital diaphragmatic hernia*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 32: 121–127.
- [5] Harting M.T., Lally K.P. (2014), *The congenital diaphragmatic hernia study group registry update*. Semin. Fetal Neonatal Med. 19(6): 370–375.
- [6] Cordier A.G., Russo F.M., Deprest J. et al. (2020), *Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia*. Semin. Perinatol. 44(1): 51163.

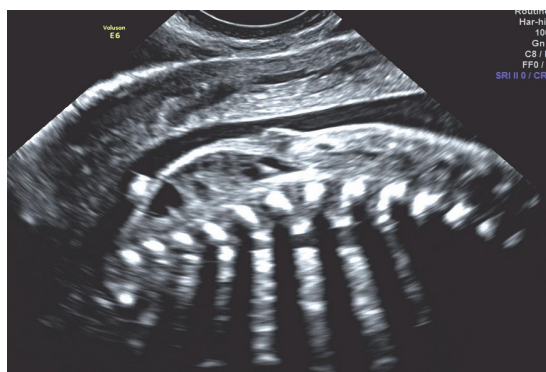
- [7] Dott M.M., Wong L.Y., Rasmussen S.A. (2003), *Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968–1999*. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 67: 261–267.
- [8] Yu L., Hernan R.R., Wynn J., Chung W.K. (2020), *The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia*. Semin Perinatol. 44(1): 151169.
- [9] Akinkuotu A.C., Cruz S.M., Cass D.L. et al. (2016) *An evaluation of the role of concomitant anomalies on the outcomes of fetuses with congenital diaphragmatic hernia*. J. Pediatr. Surg. 51: 714–717.
- [10] Ruano R., Javadian P., Kailin J.A. et al. (2015), *Congenital heart anomaly in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a single-center experience*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 45: 683–688.
- [11] Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Lally K.P., Lally P.A. et al. (2007), *Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics 120: e65–e657.
- [12] Coady A.M., Bower S. (2015), *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities*. Elsevier.
- [13] Burgos C.M., Frenckner B., Fletcher-Sandersjoo A. et al. (2019), *Transport on extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: a unique center experience*. J. Pediatr. Surg. 54: 2048–2052.
- [14] Jancelewicz T., Brindle M.E., Guner Y.S. et al. (2019), *Toward standardized management of congenital diaphragmatic hernia: an analysis of practice guidelines*. J. Surg. Res. 243: 229–235.
- [15] Snoek K.G., Reiss I.K., Greenough A. et al. (2016), *Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update*. Neonatology 110: 66–74.
- [16] Ruano R., Lazar D.A., Cass D.L. et al. (2014), *Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 43: 662–669.
- [17] Jani J., Keller R.L., Benachi A. et al. (2006), *Prenatal prediction of survival in isolated leftsided diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 18–22.
- [18] Abbasi N., Ryan G., Johnson A. et al. (2019), *Reproducibility of fetal lung-to-head ratio in left diaphragmatic hernia across the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet)*. Prenat. Diagn. 39: 188–194.
- [19] Jani J.C., Nicolaides K.H., Gratacos E. et al. (2009), *Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 34: 304–310.
- [20] Jani J., Nicolaides K.H., Keller R.L. et al. (2007), *Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 30: 67–71.
- [21] Jani J.C., Cannie M., Peralta C.F. et al. (2007), *Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments*. Radiology. 244: 575–582.
- [22] Style C.C., Mehollin-Ray A.R., Verla M.A. et al. (2019), *Timing of prenatal magnetic resonance imaging in the assessment of congenital diaphragmatic hernia*. Fetal Diagn. Ther. 1–9.
- [23] Ruano R., Takashi E., da Silva M.M. et al. (2012), *Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 39: 42–49.

- [24] Coleman A., Phithakwatchara N., Shaaban A. et al. (2015), *Fetal lung growth represented by longitudinal changes in MRI-derived fetal lung volume parameters predicts survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia*. *Prenat. Diagn.* 35: 160–166.
- [25] Britto I.S., Sananes N., Olutoye O.O. et al. (2015) *Standardization of sonographic lung-to-head ratio measurements in isolated congenital diaphragmatic hernia: impact on the reproducibility and efficacy to predict outcomes*. *J. Ultrasound Med.* 34: 1721–1727.
- [26] Chiba T., Albanese C.T., Farmer D.L. et al. (2000), *Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: experimental studies*. *J. Pediatr. Surg.* 35: 1566–1570.
- [27] Harrison M.R., Mychaliska G.B., Albanese C.T. et al. (1998), *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion*. *J. Pediatr. Surg.* 33: 1017–1022, discussion 1022–1013.
- [28] Harrison M.R., Albanese C.T., Hawgood S.B. et al. (2001), *Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185: 730–733.
- [29] Van der Veeken L., Russo F.M., De Catte L. et al. (2018), *Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia*. *Gynecol. Surg.* 15: 9.
- [30] Bin Saddiq W., Piedboeuf B., Laberge J.M. et al. (1997), *The effects of tracheal occlusion and release on type II pneumocytes in fetal lambs*. *J. Pediatr. Surg.* 32: 834–838.
- [31] Papadakis K., De Paepe M.E., Tackett L.D. et al. (1998), *Temporary tracheal occlusion causes catch-up lung maturation in a fetal model of diaphragmatic hernia*. *J. Pediatr. Surg.* 33: 1030–1037.
- [32] Harrison M.R., Keller R.L., Hawgood S.B. et al. (2003), *A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia*. *N. Engl. J. Med.* 349: 1916–1924.
- [33] Ruano R., Yoshisaki C.T., da Silva M.M. et al. (2012), *A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 39: 20–27.
- [34] Style C.C., Olutoye O.O., Belfort M.A. et al. (2019), *Fetal endoscopic tracheal occlusion reduces pulmonary hypertension in severe congenital diaphragmatic hernia*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 54(6): 752–758.
- [35] Deprest J., Nicolaidis K.H., Benachi A. et al. (2021), *Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia*. *N. Engl. J. Med.* 8, 385(2): 107–118.
- [36] Deprest J., Benachi A., Gratacos E., et al. (2021), *Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia*. *N. Engl. J. Med.* 8, 385(2): 119–129.
- [37] Sananes N., Regnard P., Mottet N. et al. (2019), *Evaluation of a new balloon for fetal endoscopic tracheal occlusion in the nonhuman primate model*. *Prenat Diagn.* 39: 403–408.
- [38] DeKoninck P., Toelen J., Roubliova X. et al. (2015) *The use of human amniotic fluid stem cells as an adjunct to promote pulmonary development in a rabbit model for congenital diaphragmatic hernia*. *Prenat. Diagn.* 35: 833–840.
- [39] Takayama S., Sakai K., Fumino S. et al. (2019), *An intra-amniotic injection of mesenchymal stem cells promotes lung maturity in a rat congenital diaphragmatic hernia model*. *Pediatric Surg. Int.* 35(12): 1353–1361.
- [40] Russo F.M., De Bie F., Hodges R. et al. (2019), *Sildenafil for antenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia: from bench to bedside*. *Curr. Pharm. Des.* 25: 601–608.

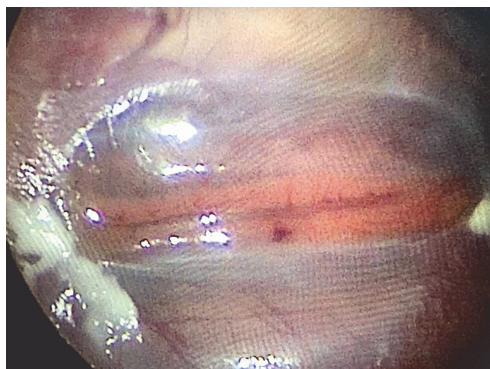
- [41] Okolo F.C., Zhang G., Rhodes J., Potoka D.A. (2018), *Intra-amniotic sildenafil treatment modulates vascular smooth muscle cell phenotype in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia*. Sci. Rep. 8: 17668.
- [42] Russo F.M., Toelen J., Eastwood M.P. et al. (2016), *Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia*. Thorax. 71: 517–525.

Rozszczep kręgosłupa

Rozszczep kręgosłupa (OSB, *open spina bifida*) to wada wrodzona polegająca na niecałkowitym zamknięciu cewy nerwowej w części dystalnej. Klinicznie najistotniejszą formą rozszczepu kręgosłupa jest przepuklina oponowo-rdzeniowa (MMC, *myelomeningocele*), w której cewa nerwowa rdzenia nie zamyka się podczas rozwoju embrionalnego (ryc. 10, 11). Odsłonięta tkanka nerwowa ulega degeneracji w środowisku płynu owodniowego, prowadząc do deficytów neurologicznych, których stopień zależy od poziomu zmiany [1]. Występujący w około 1 na 1000 urodzeń na świecie OSB jest jedną z najczęstszych wad wrodzonych, jednak jego przyczyna jest w dużej mierze nieznana [2]. Podłoże genetyczne OSB występuje w około 60–70% przypadków, jednak jak dotychczas zidentyfikowano niewiele odpowiedzialnych genów pomimo wielu informacji z modeli mysich [3]. Pozostałe czynniki ryzyka obejmują zmniejszone spożycie kwasu foliowego, matczyną terapię przeciwdrgawkową, cukrzycę i otyłość. Zasadność profilaktyki pierwotnej kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym wykazano w badaniach klinicznych, co w wielu krajach doprowadziło do wprowadzenia programów wzbogacania żywności kwasem foliowym [4–6]. Pourodzeniowa naprawa OSB polega na chirurgicznym zamknięciu rozszczepu oraz leczeniu następstw rozszczepu, takich jak: przepuklina tyłomózgowia (malformacja typu Chiari II), wodogłowie, powikłania urologiczne i ortopedyczne. Przedurodzeniowa naprawa wiąże się z lepszymi wczesnymi wynikami neurologicznymi w porównaniu z operacją pourodzeniową [7]. Diagnoza OSB wpływa na jakość życia w dzieciństwie, okresie dojrzewania i dorosłości, będąc wyzwaniem dla jednostek, rodzin i całego społeczeństwa.



Ryc. 10. Otwarty rozszczep kręgosłupa – obraz ultrasonograficzny



Ryc. 11. Otwarty rozszczep kręgosłupa – obraz fetoskopowy

Podstawy koncepcji terapii prenatalnej

Uraz neurologiczny wynikający z obecności otwartego rozszczepu kręgosłupa ma charakter dwustopniowy. Po pierwsze, istnieje pierwotna, anatomiczna nieprawidłowość rdzenia kręgowego, który następnie ulega wtórnemu uszkodzeniu przez ekspozycję na płyn owodniowy w środowisku wewnątrzmacicznym, bezpośredni uraz, wpływ ciśnienia hydrostatycznego lub ich kombinację. Prewencja pierwotna poprzez profilaktykę kwasem foliowym pozwala na redukcję częstości powstania OSB. Próba zapobiegania następstwom wtórnego urazu, wynikającym z ekspozycji na środowisko wewnątrzmaciczne, stała się podstawą koncepcji chirurgii płodowej w OSB [8].

Chirurgia płodu w otwartym rozszczepie kręgosłupa

Obserwacja progresywnego uszkodzenia odsłoniętego rdzenia kręgowego postępującego w czasie trwania ciąży stanowi uzasadnienie prenatalnego zabiegu chirurgicznego. Wczesna naprawa zmiany w trakcie życia wewnątrzmacicznego może zapobiec dalszym uszkodzeniom i poprawić wyniki kliniczne. Dodatkowo naprawa rozszczepu kręgosłupa zatrzymuje wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego ze zmiany, umożliwiając odwrócenie lub ustąpienie przepukliny tyłomózgowia [7–9].

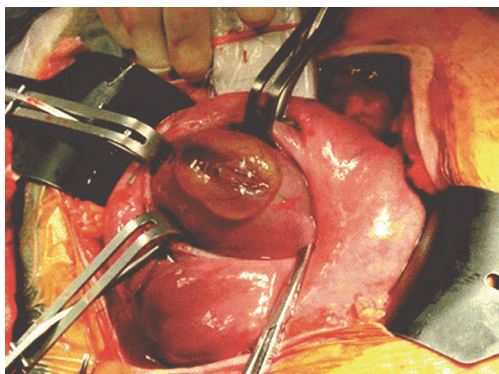
Ciężarne matki z rozpoznaniem OSB, które rozważają operację wewnątrzmaciczną, przechodzą szczegółową kwalifikację uwzględniającą badania dodatkowe. Kwalifikacja obejmuje: ocenę położniczą, badania przesiewowe w kierunku zespołów genetycznych oraz wad chromosomalnych, diagnostykę inwazyjną uwzględniającą badanie mikromacierzy, szczegółowe badanie ultrasonograficzne uwzględniające ocenę funkcji kończyn dolnych celem identyfikacji anomalii stopy końsko-szpotawej i oceny poziomu ubytku kręgosłupa poprzez lokalizację ubytków łuków kręgowych, echokardiografię płodu oraz rezonans magnetyczny w celu oceny obecności lub braku przepukliny tyłomózgowia, wodogłowia i wszelkich innych nieprawidłowości mózgowia [9].

Technika operacyjna w otwartym rozszczepie kręgosłupa ewoluowała od pionierskich zabiegów otwartej chirurgii płodu do przezskórnych technik fetoskopowych i ich

modyfikacji. Optymalna technika operacyjna w tej patologii pozostaje przedmiotem dyskusji.

Technika *open surgery*

Algorytm postępowania śródoperacyjnego i pooperacyjnego w otwartej chirurgii płodu z OSB obejmuje laparotomię maczyną, a następnie hysterotomię z użyciem staplera macicznego (ryc. 12). Następnie płód jest odpowiednio pozycjonowany celem uwidocznienia rozszczepu kręgosłupa w obszarze otwartego mięśnia macicy. Akcją serca płodu monitoruje się za pomocą śródoperacyjnej echokardiografii. Po wycięciu cystycznej błony przepukliny oponowo-rdzeniowej uwalnia się przyczepy opon mózgowo-rdzeniowych do skóry i tkanek miękkich. Jeśli to możliwe, natywna opona twarda jest zamykana na neuronalnej plakodzie jako pierwsza warstwa, a następnie tworzy się i zamyka w linii środkowej przykręgosłupowe płaty mięśniowo-powięziowe. Płaty skóry są szeroko uruchamiane i zamykane w celu zakończenia naprawy. W przypadku braku możliwości zeszczenia skóry do zamknięcia rozszczepu stosuje się bezkomórkowy przeszczep skóry właściwej.



Ryc. 12. Technika *open surgery*

Skuteczna naprawa rozszczepu kręgosłupa u płodu została po raz pierwszy opisana w 1998 roku [10], a następnie doświadczenie kliniczne szybko rosło, z obiecującymi wynikami [11, 12]. W związku z coraz szerszym rozpowszechnieniem chirurgii płodu w MMC, przy braku przekonujących dowodów na jego bezpieczeństwo oraz skuteczność, w 2003 roku rozpoczęto prospektywne randomizowane badanie kliniczne. Celem badania „Management of Myelomeningocele Study” (MOMS) była ocena, czy wewnątrzmaciczna naprawa MMC między 19. a 25. tygodniem ciąży poprawia wyniki w porównaniu ze standardową neurochirurgiczną naprawą po urodzeniu. Potwierdzając wcześniejsze, nierandomizowane wyniki pacjentów, u których wykonano naprawę przedurodzeniową MMC, badanie MOMS wykazało istotne zmniejszenie liczby zastawek komorowo-otrzewnowych w pierwszym roku życia po operacji płodowej (grupa prenatalna: 40%; grupa poporodowa: 82%). Badanie wykazało również poprawę ogólnej funkcji neuromo-

torycznej w wieku 30 miesięcy, stwierdzając, że 42% pacjentów w grupie operowanej prenatalnie chodziło samodzielnie, w porównaniu z zaledwie 21% w grupie operowanej po urodzeniu. Stało się tak pomimo faktu, że średnio w grupie chirurgii prenatalnej występowały wyższe i cięższe postacie MMC niż w grupie postnatalnej. Z drugiej strony, operacja prenatalna wiązała się ze znaczącym ryzykiem porodu przedwczesnego (średni wiek ciążowy w momencie porodu w grupie chirurgii płodowej wynosił 34,1. tygodnia ciąży w porównaniu z 37,3. tygodniem w grupie chirurgii poporodowej). Ponadto około 25% matek w grupie chirurgii płodowej wykazywało oznaki ścieńczenia mięśnia macicy w momencie porodu drogą cięcia cesarskiego, a 10% wykazywało częściowe (9%) lub całkowite (1%) oddzielenie brzegów tkanek w miejscu hysterotomii [7].

Technika fetoskopowa

Wyniki badania MOMS zmieniły czas naprawy otwartego rozszczepu kręgosłupa z okresu poporodowego na okres prenatalny. Jednakże przeprowadzenie hysterotomii w trakcie otwartej chirurgii płodu jest związane z ryzykiem rozejścia się mięśnia macicy i pęknięcia macicy w obecnej i kolejnych ciążach [13–15]. Goodnight i wsp. stwierdzili 10% ryzyko pęknięcia macicy w kolejnej ciąży [16]. Z tego powodu chirurdzy płodowi na świecie rozpoczęli pracę nad możliwością przeprowadzenia operacji naprawy OSB za pomocą minimalnie inwazyjnych technik fetoskopowych. Rozwój tych technik poprzedziły szeroko zakrojone eksperymenty na modelach zwierzęcych celem udowodnienia ich wykonalności, bezpieczeństwa i korzyści neurologicznych. Celem stało się zmniejszenie ryzyka matczynego i płodowego przy zachowaniu korzyści neurologicznych dla dziecka [17–21]. Obecnie dostępne są dwa rodzaje operacji fetoskopowych: technika całkowicie przezskórna i technika w asyście laparotomii (technika hybrydowa) [22, 23]. W przypadku techniki całkowicie przezskórnej nie jest wymagana laparotomia; trokary są wprowadzane bezpośrednio przez powłoki matki i ścianę macicy pod kontrolą USG techniką Seldingera. Ból pooperacyjny matki jest minimalny; środki tokolityczne zwykle nie są wymagane. Jest to zatem technika mało-inwazyjna jednak ryzyko porodu przedwczesnego jest wysokie; średni wiek ciążowy w momencie porodu to 33 tygodnie. Dodatkowo wskaźnik przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PPROM) zbliża się do 80%. W przypadku techniki hybrydowej potrzebne jest szerokie otwarcie powłok brzusznych, macica jest całkowicie wytoczona na zewnątrz, a trokary są umieszczane pod bezpośrednią wizualizacją przez ścianę macicy. Technika jest bardziej inwazyjna i wiąże się zwykle ze znaczącym bólem pooperacyjnym, jednak możliwość bezpośredniej wizualizacji i zeszcicia błon owodniowych sprawia, że wiek ciążowy w momencie porodu osiąga 37 tygodni. Ponadto wariant ten znosi barierę, którą stanowi łożysko w jego lokalizacji na przedniej ścianie macicy. Warto podkreślić, że endoskopowe zabiegi naprawcze rozszczepów kręgosłupa – zarówno przezskórne, jak i hybrydowe – wykonuje się w środowisku gazowym, po uprzednim częściowym usunięciu płynu owodniowego,

którego objętość jest uzupełniana sztucznym płynem po zakończeniu właściwej fazy operacji [24]. Operacje prenatalnej korekcji rozszczepu kręgosłupa wykonuje się między 20. a 27. tygodniem ciąży – optymalnie około 25–26. tygodnia.

Badania wykazały, że wyniki prenatalne i postnatalne do 12. miesiąca życia po zabiegach prenatalnej fetoskopii i otwartej operacji naprawy otwartego rozszczepu kręgosłupa są podobne. Naprawa fetoskopowa pozwala na poród drogami natury i eliminuje ryzyko rozejścia się blizny macicy, chroniąc w ten sposób kolejne ciążę przed niepotrzebnym ryzykiem dla matki i płodu [25].

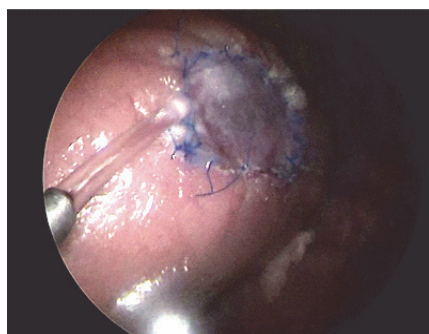
Ryciny 13–17 pokazują kolejne etapy fetoskopowej operacji rozszczepu kręgosłupa z użyciem łąty z biomateriału:



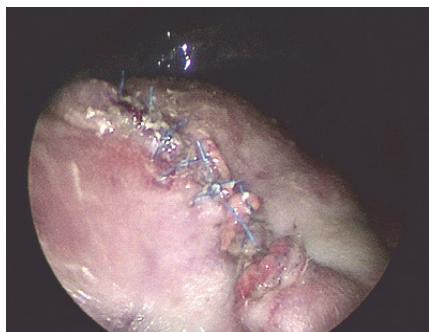
Ryc. 13.



Ryc. 14.



Ryc. 15.



Ryc. 16. Stan po zamknięciu ubytku metodą skóra do skóry



Ryc. 17. Blizna skórna po fetoskopowej operacji rozszczepu kręgosłupa u płodu

Perspektywy

W obliczu sukcesu terapii prenatalnej w OSB rozpoczęto badania nad oceną wpływu wprowadzenia komórek macierzystych do otwartego rdzenia kręgowego podczas operacji. Jeśli komórki macierzyste są w stanie różnicować się w neurony lub glie, aby zastąpić uszkodzone komórki, funkcja neurologiczna może ulec poprawie po urodzeniu. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), nerwowe komórki macierzyste (NSC) i indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste pochodzenia skórno (iPSC) wykorzystywane do zwiększenia różnicowania komórek grzebienia nerwowego, przeżywają różne okresy po przeszczepie [26–28]. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych terapii związanych z komórkami macierzystymi, przed rozważeniem przeszczepów komórek macierzystych u płodów ludzkich potrzeba będzie dużo pracy, zarówno *in vitro*, jak i na modelach zwierzęcych, aby opracować optymalne protokoły tak pod kątem skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Podsumowanie

Główną korzyścią leczenia prenatalnego jest to, że większość operowanych w łonie matki dzieci może samodzielnie chodzić. Tylko niektóre z nich wymagają wsparcia ortopedycznego i rehabilitacji ruchowej. Kolejną istotną sprawą jest to, że takie leczenie zmniejsza dwukrotnie ryzyko wodogłowia i związanej z nim konieczności stosowania zastawkowego drenażu komorowo-otrzewnowego.

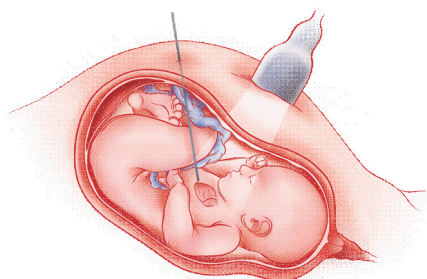
Piśmiennictwo

- [1] Rampersaud E., Melvin E.C., Speer M.C. (2006), *Neural Tube Defects: From Origin to Treatment*. Wyszynski D.F., red. Oxford Univ. Press, p. 165–175.
- [2] *International Center on Birth Defects. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)*, (2011) Annual Report 2011 with Data for 2009. International Center on Birth Defects.
- [3] Juriloff D.M., Harris M.J. (2012), *Hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural fold elevation*. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 94: 849–855.
- [4] Parker S.E., Yazdy M.M., Tinker S.C., Mitchell A.A., Werler M.M. (2013), *The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida*. Am J. Obstet. Gynecol. 209: 239–238.
- [5] Carmichael S.L., Rasmussen S.A., Shaw G.M. (2010), *Prepregnancy obesity: a complex risk factor for selected birth defects*. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 88: 804–810.
- [6] Agopian A.J., Tinker S.C., Lupo P.J., Canfield M.A., Mitchell L.E. (2013), *Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors*. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 97: 42–46.
- [7] Adzick N.S. et al. (2011), *A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele*. N. Engl. J. Med. 364: 993–1004.
- [8] Adzick N.S., Sutton L.N., Crombleholme T.M., Flake A.W. (1998), *Successful fetal surgery for spina bifida*. Lancet 352: 1675–1676.
- [9] Tulipan N., Hernanz-Schulman M., Bruner J.P. (1998), *Reduced hindbrain herniation after intrauterine myelomeningocele repair: a report of four cases*. Pediatr. Neurosurg. 29: 274–278.
- [10] Adzick N.S., Sutton L.N., Crombleholme T.M., Flake A.W. (1998), *Successful fetal surgery for spina bifida*. Lancet. 352: 1675–1676. This is the first report of successful fetal surgery for spina bifida in an early-gestation human fetus.
- [11] Sutton L.N. et al. (1999), *Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele*. JAMA. 282: 1826–1831.
- [12] Bruner J.P. et al. (1999), *Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus*. JAMA. 282: 1819–1825.
- [13] Goodnight W.H., Bahtiyar O., Bennett K.A. et al. (2019), *Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele*. Am. J. Obstet. Gynecol. 220: 494.e1.
- [14] Johnson M.P., Bennett K.A., Rand L. et al. (2016), *The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery*. Am. J. Obstet. Gynecol. 215: 778. e1–9. 5.
- [15] Ochsenein-Kölbl N., Brandt S., Bode P. et al. (2019), *Clinical and histologic evaluation of the hysterotomy site and fetal membranes after open fetal surgery for fetal spina bifida repair*. Fetal Diagn. Ther. 45: 248–255.
- [16] Goodnight W.H., Bahtiyar O., Bennett K.A. et al. (2019), *Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele*. Am. J. Obstet. Gynecol. 220: 494.
- [17] Pedreira D.A.L., Oliveira R.C.S., Valente P.R., Abou-Jamra R.C., Araújo A., Saldiva P.H. (2008), *Gasless fetoscopy: a new approach to endoscopic closure of a lumbar skin defect in fetal sheep*. Fetal Diagn. Ther. 23: 293–8.

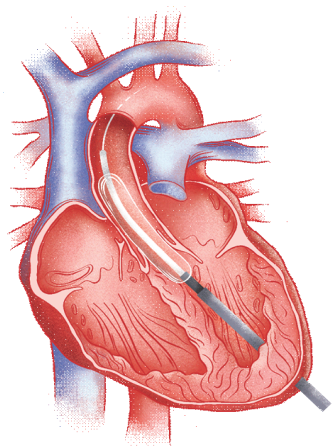
- [18] Kohl T., Hartlage M.G., Kiehitz D. et al. (2003), *Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep*. *Surg. Endosc.* 17: 1218–23.
- [19] Sanchez e Oliveira Rde C., Valente P.R., AbouJamra R.C., Araújo A., Saldiva P.H., Pedreira D.A.L. (2007), *Biosynthetic cellulose induces the formation of a neoduramater following pre-natal correction of meningocele in fetal sheep*. *Acta Cir. Bras.* 22: 174–81.
- [20] Pedreira D.A., Valente P.R., Abou-Jamra R.C., Pelarigo C.L., Silva L.M., Goldenberg S. (2003), *Successful fetal surgery for the repair of a 'myelomeningocele-like' defect created in the fetal rabbit*. *Fetal Diagn. Ther.* 18: 201–6.
- [21] Pedreira D.A., Sanchez e Oliveira Rde C., Valente P.R., Abou-Jamra R.C., Araújo A., Saldiva P.H. (2007), *Validation of the ovine fetus as an experimental model for the human myelomeningocele defect*. *Acta Cir. Bras.* 22: 168–73.
- [22] Lapa D.A. (2019), *Endoscopic fetal surgery for neural tube defects*. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 58: 133–141.
- [23] Sanz Cortes M., Shamshirsaz A.A., Ugoji C.H., Johnson R.M., Espinoza J., Whitehead W.E., Belfort M.A. (2021), *Outcomes of subsequent pregnancies after 2-port laparotomy-assisted fetoscopic spina bifida repair*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 225(4): 452–454.
- [24] Ziemann M., Fimmers R., Khaleeva A., Schürg R., Weigand M.A., Kohl T. (2018), *Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic interventions on fetuses with spina bifida aperta*. *Surg. Endosc.* 32(7): 3138–3148.
- [25] Sanz Cortes M., Chmait R.H., Lapa D.A., Belfort M.A., Carreras E., Miller J.L., Brawura Biskupski Samaha R., Sepulveda Gonzalez G., Gielchinsky Y., Yamamoto M., Persico N., Santorum M., Otaño L., Nicolaou E., Yinon Y., Faig-Leite F., Brandt R., Whitehead W., Maiz N., Baschat A., Kosinski P., Nieto-Sanjuanero A., Chu J., Kershenovich A., Nicolaidis K.H. (2021), *Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 225(6): 678.e1–678.e11.
- [26] Fauza D.O., Jennings R.W., Teng Y.D., Snyder E.Y. (2008), *Neural stem cell delivery to the spinal cord in an ovine model of fetal surgery for spina bifida*. *Surgery* 144: 367–373.
- [27] Li H. et al. (2012), *Therapeutic potential of in utero mesenchymal stem cell (MSCs) transplantation in rat fetuses with spina bifida aperta*. *J. Cell Mol. Med.* 16: 1606–1617.
- [28] Saadai P. et al. (2013), *Human induced pluripotent stem cell derived neural crest stem cells integrate into the injured spinal cord in the fetal lamb model of myelomeningocele*. *J. Pediatr. Surg.* 48: 158–163.

Wady serca

Wady serca są najczęstszymi wadami wrodzonymi u płodu, których występowanie w naszej populacji ocenia się na około 7 przypadków na 1000 żywych urodzeń. Zabiegi wewnątrzmaciczne wykonuje się w przypadku wybranych wad serca, których przebieg w okresie ciąży jest dynamiczny i które doprowadzają do nieodwracalnych, bardzo ciężkich zmian w sercu i całym układzie krążenia często jeszcze na długo przed przyjściem dziecka na świat. Najczęstszym wskazaniem do interwencji prenatalnej jest stenoza aortalna, występująca z częstością około 8 przypadków na 10 000 porodów, ale przeprowadza się je także w przypadku znacznie rzadziej występującej stenozы płucnej oraz w przypadku zamknięcia otworu owalnego u płodów z wadami lewej strony serca.



Ryc. 18. Schemat interwencji kardiologicznej u płodu (autorka ryciny: Natalia Piaszczyk)



Ryc. 19. Balonowa plastyka zastawki aortalnej u płodu (autorka ryciny: Natalia Piaszczyk)

Zwężenie zastawek dużych naczyń wychodzących z serca powoduje brak odpowiedniego przepływu krwi przez struktury płodowego, rozwijającego się serca. W przypadku krytycznego zwężenia zastawki aortalnej może to spowodować trwałe uszkodzenie lewej komory serca, a w przypadku krytycznego zwężenia zastawki płucnej – prawej komory serca. W obu przypadkach może to doprowadzić do rozwoju serca jednokomorowego. Zamknięcie lub ciężka restrykcja otworu owalnego u płodów z krytyczną stenozą lub atrezią zastawki płucnej (HLHS) prowadzi z kolei do braku możliwości wypływu krwi z krążenia płucnego, co może skutkować śmiertelnie groźnym nadciśnieniem płucnym w okresie noworodkowym.

Serce jednokomorowe przez stulecia było wadą śmiertelną, dzieci obciążone tą wadą nie miały żadnych szans na przeżycie. Szansa ta pojawiła się po raz pierwszy dopiero przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku, kiedy to nastąpił na świecie rozwój kardiologii dziecięcej. Za pomocą kilkietapowych, rozłożonych na kilka pierwszych lat życia dziecka, obciążonych wysokim ryzykiem powikłań operacji, zaczęto dostosowywać jedyną komorę serca do zaopatrywania krążenia dużego. W przypadku niedorozwoju lewego serca polega to na połączeniu prawej komory z aortą, a krążenie płucne utrzymuje się dzięki połączeniom żył systemowych z tętnicami płucnymi bez udziału komory.

Łatwo się domyśleć, że nawet w przypadku skutecznego leczenia operacyjnego osoby z krążeniem jednokomorowym mają zwiększone ryzyko odległych powikłań, związanych między innymi z podwyższonym ciśnieniem krwi w układzie żylnym. Typowe problemy, obserwowane u osób z krążeniem jednokomorowym (nazywanym nazwiskiem jednego z twórców tej metody krążeniem Fontana), to: niewydolność komory systemowej z koniecznością transplantacji serca, zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, enteropatia z utratą białka, dysfunkcja wątroby, plastyczne zapalenie oskrzeli, ograniczenie wydolności fizycznej i zaburzenia neurorozwojowe. Zdaniem wybitnego polskiego kardiochirurga dziecięcego, prof. Bogdana Maruszewskiego, ratujące życie operacje na sercu jednokomorowym należy traktować niestety jedynie jako pomost do późniejszej transplantacji serca.

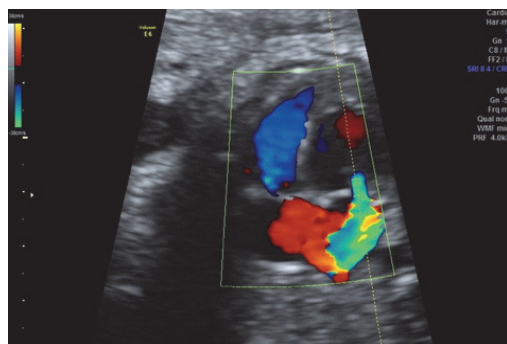
Kolejnym przełomowym momentem w terapii płodów z wadami serca są interwencje płodowe, które mają na celu zahamowanie destrukcyjnych zmian w sercu w okresie prenatalnym poprzez przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w sercu i niedopuszczenie do rozwoju serca jednokomorowego, a tym samym możliwość zachowania dwukomorowego krążenia u dziecka po porodzie. W przypadku stenozy aortalnej i płucnej zasadniczym celem leczenia jest niedopuszczenie do hipoplazji odpowiednio lewej i prawej komory. W przypadku zamknięcia/restrykcji otworu owalnego celem leczenia jest zapobieganie rozwojowi nadciśnienia płucnego i tym samym zmniejszenie śmiertelności w okresie poporodowym.

Pierwsze doniesienia na temat kardiologicznych interwencji prenatalnych pochodzą z końca lat 90. ubiegłego wieku. Obecnie zabiegi te są przeprowadzane z dobrymi efektami w coraz większej liczbie ośrodków na świecie – do ośrodków o największej liczbie wykonanych zabiegów należą ośrodki w Bostonie, Linzu i Warszawie. Początkowo zabiegi prenatalnej walwuloplastyki aortalnej i płucnej wykonywano u większości płodów z krytyczną stenozą zastawek, u których stwierdzano wysokie ryzyko rozwoju serca jednokomorowego.

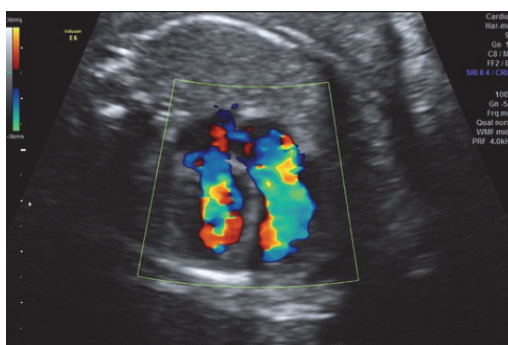
Klasyczne kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki zastawki aortalnej obejmowały krytyczne zwężenie zastawki aortalnej (zachowany wypływ z lewej komory), upośledzenie funkcji lewej komory, monofazowy napływ przez zastawkę mitralną, odwrócony przepływ w poprzecznej części łuku aorty, lewo-prawy lub obustronny przepływ na poziomie otworu owalnego.

Obecnie w kwalifikacji do zabiegu kładzie się duży nacisk na ocenę funkcji komory. Tworzy się różne metody jej oceny i dodatkowe kryteria, aby wyłonić grupę płodów, które mogą najbardziej skorzystać z interwencji prenatalnej, mając największą szansę na uzyskanie krążenia dwukomorowego po porodzie. Stosowanie tych kryteriów pozwala jednocześnie uniknąć niepotrzebnych interwencji w u płodów, u których zmiany są zbyt zaawansowane.

Zabiegi przeprowadza się pod kontrolą ultrasonograficzną, drogą przezskórnego wkłucia igły o grubości 17–19G przez powłoki brzuszne matki. Zabiegi wymagają znieczulenia obu pacjentów – matki i płodu. W większości ośrodków osobno znieczulana jest kobieta ciężarna (znieczulenie miejscowe, zewnątrzoponowe, dożylnie, ogólne) i osobno płód (poprzez podanie leków do żyły pępowinowej lub domięśniowo). Iglę wkłuwają się przez macicę oraz ścianę klatki piersiowej płodu do serca. Przez igłę wprowadza się cewnik balonowy, rutynowo stosowany podczas zabiegów angioplastyki naczyń wieńcowych u osób dorosłych. W przypadku plastyki zastawki aortalnej igłę wkłuwają się przez ścianę lewej komory w okolicy koniuszka serca, koniec igły umieszczany jest bezpośrednio pod zwężoną zastawką. Przez zastawkę przeprowadza się prowadnik wraz z balonem i poszerza zwężoną zastawkę, pompując kilkakrotnie balon. Analogicznie postępuje się w przypadku plastyki zastawki płucnej, wkłuwając igłę przez drogę wypływu z prawej komory. Ponieważ najczęściej występującą wadą zastawki płucnej jest jej atrezja, przed wprowadzeniem prowadnika zwykle konieczna jest perforacja zastawki igłą, co dodatkowo utrudnia przeprowadzenie tego bardzo trudnego technicznie zabiegu. Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej polegają na perforacji przegrody igłą, a następnie umieszczeniu i rozprężeniu w jej obrębie stentu. Warto wiedzieć, że serce 24-tygodniowego płodu, który jest najbardziej typowym pacjentem poddawany interwencjom prenatalnym, ma w najszerszym wymiarze około 2 cm, a zwężona zastawka aortalna lub płucna mają średnicę około 2–3 mm.



Ryc. 20. Krytyczna stenoz aortalna. Obraz 4 jam serca w kolorowym Dopplerze przed zabiegiem plastyki zastawki aortalnej. Brak wypełnienia lewej komory kolorem



Ryc. 21. Krytyczna stenoz aortalna. Obraz 4 jam serca w kolorowym Dopplerze po zabiegu plastyki zastawki aortalnej. Lewa komora prawidłowo wypełnia się kolorem

Niestety, skuteczny zabieg prenatalny nie daje gwarancji osiągnięcia optymalnego efektu u dziecka po porodzie. Przywrócenie drożności zastawki aortalnej lub płucnej, czy umożliwienie odpływu krwi z płuc w życiu płodowym zmniejszają ryzyko uszkodzenia komory czy rozwoju nadciśnienia płucnego, jednak to, czy dziecko przeżyje i jaka będzie funkcja jego serca zależy od bardzo wielu czynników. Ze względu na złożoność problemu można przyjąć, że zabieg prenatalny jest zwykle dopiero początkiem procesu terapeutycznego, którego ostateczny efekt często jest trudny do przewidzenia. W postępowaniu prenatalnym największe znaczenie ma wczesne wykrycie wady, właściwa kwalifikacja do zabiegu i jego skuteczne przeprowadzenie. Decyzje w postępowaniu pourodzeniowym są często bardzo trudne, rozłożone w czasie i zapadają w zależności od funkcji serca stwierdzanej po porodzie i stanu dziecka.

Śmiertelność związana z kardiologicznymi zabiegami interwencyjnymi u płodów w najbardziej doświadczonych ośrodkach na świecie wynosi około 10%, co jest liczbą znacznie niższą (czasem nawet kilkakrotnie) od śmiertelności, jaką są obarczone operacje pourodzeniowe. Prenatalne interwencje kardiologiczne należą do grupy zabiegów igłowych, które są najbezpieczniejsze dla kobiety ciężarnej ze wszystkich zabiegów z zakresu terapii płodu.

Zarówno wyniki pre-, jak i postnatalne interwencji kardiologicznych u płodów są tym lepsze, im większa liczba pacjentów i doświadczenie zdobywane przez zespoły zajmujące się leczeniem pre- i postnatalnym, dlatego niezwykle ważna jest ścisła współpraca zespołu zajmującego się terapią płodu z zespołem kardiologów dziecięcych i kardiochirurgów. Odsetek serc dwukomorowych u dzieci po technicznie skutecznym zabiegu prenatalnym balonowej plastyki zastawki aortalnej w wiodących ośrodkach na świecie wynosi obecnie około 45–66%. W największym ośrodku (Boston) odsetek ten w latach 2000–2005 wynosił 23%, 55% w latach 2006–2011 i 66% w latach 2012–2017. Odległa skuteczność zabiegu plastyki balonowej zastawki płucnej jest jeszcze wyższa – według danych IFCIR (International Fetal Cardiac Interventions Registry) serce dwukomorowe ma 87% dzieci. Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej wydają się zmniejszać częstość nadciśnienia płucnego u dzieci, jednak ocena jest trudna, ponieważ na rokowanie wpływa nie tylko obecność zmian w krążeniu płucnym, ale również rodzaj wady serca i możliwości jej leczenia.

Prenatalne interwencje kardiologiczne u płodów (a zwłaszcza najczęściej przeprowadzany zabieg – plastyka zastawki aortalnej) nie powinny być rozpatrywane jako pojedyncze zabiegi lecz jako część całej strategii terapeutycznej. W przypadku plastyki aortalnej strategia ta zmierza do zasadniczego celu, jakim jest zabezpieczenie w okresie prenatalnym i utrzymanie w okresie poporodowym krążenia dwukomorowego. Niezwykle ważna jest tu właściwa kwalifikacja od zabiegu, ponieważ potencjalne korzyści z wykonywanego prenatalnie zabiegu powinny być zawsze wyważone w stosunku do

możliwych powikłań. Zabiegi prenatalne wykonuje się w najcięższych postaciach wady serca, ale jednocześnie takich, które nie są jeszcze nieodwracalne i zabieg daje szansę zmiany niekorzystnego rokowania u dziecka. Ważna jest świadomość, że dla wielu dzieci udany zabieg prenatalny jest szansą na normalne życie i zdrowie.

Piśmiennictwo

- [1] Allan L.D., Sharland G., Tynan M.J. (1989), *The natural history of the hypoplastic left heart syndrome*. International Journal of Cardiology 25(3): 341–343. doi: 10.1016/0167-5273(89)90226-X
- [2] Poh C.L., d’Udekem Y. (2018), *Life After Surviving Fontan Surgery: A Meta-Analysis of the Incidence and Predictors of Late Death*. Heart, Lung and Circulation 27(5): 552–559. doi: 10.1016/j.hlc.2017.11.007
- [3] Rychik J. (2016), *The Relentless Effects of the Fontan Paradox*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual. 19(1): 37–43. doi: 10.1053/j.pcsu.2015.11.006
- [4] Rychik J. (2014), *Hypoplastic Left Heart Syndrome: Can We Change the Rules of the Game?* Circulation. 130(8): 629–631. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011728
- [5] Tworetzky W., Wilkins-Haug L., Jennings R.W. et al. (2004), *Balloon Dilation of Severe Aortic Stenosis in the Fetus*. Circulation 110(15): 2125–2131. doi: 10.1161/01.CIR.0000144357.29279.54
- [6] Maxwell D., Allan L., Tynan M.J. (1991) *Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases*. Heart 65(5): 256–258. doi: 10.1136/hrt.65.5.256
- [7] Kohl T., Sharland G., Allan L.D. et al. (2000), *World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction*. The American Journal of Cardiology 85(10): 1230–1233. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00733-5
- [8] Moon-Grady A.J., Morris S.A., Belfort M. et al. (2015), *International Fetal Cardiac Intervention Registry*. Journal of the American College of Cardiology 66(4): 388–399. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.037
- [9] Debska M., Kolesnik A., Rebizant B. et al. (2020) *Fetal Cardiac Interventions—Polish Experience from “Zero” to the Third World Largest Program*. JCM 9(9): 2888. doi: 10.3390/jcm9092888
- [10] Pickard S.S., Wong J.B., Bucholz E.M. et al. (2020), *Fetal Aortic Valvuloplasty for Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Decision Analysis*. Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes. 13(4):e006127. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127
- [11] Mäkikallio K., McElhinney D.B., Levine J.C. et al. *Fetal Aortic Valve Stenosis and the Evolution of Hypoplastic Left Heart Syndrome: Patient Selection for Fetal Intervention*. Circulation. (2006) 113(11): 1401–1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588194
- [12] Friedman K.G., Sleeper L.A., Freud L.R. et al. (2018), *Improved technical success, post-natal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty: Biventricular outcome after fetal aortic valvuloplasty*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 52(2): 212–220. doi: 10.1002/uog.17530
- [13] Hunter L.E., Chubb H., Miller O., Sharland G., Simpson J.M. (2015), *Fetal aortic valve stenosis: a critique of case selection criteria for fetal intervention: FETAL AORTIC VALVE STENOSIS*. Prenat. Diagn. 35(12): 1176–1181. doi: 10.1002/pd.4661

- [14] McElhinney D.B., Marshall A.C., Wilkins-Haug L.E. et al. (2009), *Predictors of Technical Success and Postnatal Biventricular Outcome After In Utero Aortic Valvuloplasty for Aortic Stenosis With Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome*. *Circulation*. 120(15): 1482–1490. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994
- [15] Beattie M.J., Friedman K.G., Sleeper L.A. et al. (2021), *Late gestation predictors of a postnatal biventricular circulation after fetal aortic valvuloplasty*. *Prenatal Diagnosis*. 41(4): 479–485. doi: 10.1002/pd.5885
- [16] Tulzer A., Arzt W., Gitter R. et al. *Valvuloplasty in 103 fetuses with critical aortic stenosis: outcome and new predictors for postnatal circulation*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* Published online October 4, 2021: uog.24792. doi: 10.1002/uog.24792
- [17] Freud L.R., McElhinney D.B., Marshall A.C. et al. (2014), *Fetal Aortic Valvuloplasty for Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome: Postnatal Outcomes of the First 100 Patients*. *Circulation*. 130(8): 638–645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009032
- [18] Wilkins-Haug L.E., Tworetzky W., Benson C.B. et al. *Factors affecting technical success of fetal aortic valve dilation*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2006) 28(1): 47–52. doi: 10.1002/uog.2732
- [19] Prosnitz A.R., Drogosz M., Marshall A.C. et al. (2018), *Early hemodynamic changes after fetal aortic stenosis valvuloplasty predict biventricular circulation at birth*. *Prenatal Diagnosis*. 38(4): 286–292. doi: 10.1002/pd.5232
- [20] Friedman K.G., Sleeper L.A., Freud L.R. et al. (2018), *Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty*. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52(2): 212–220. doi: 10.1002/uog.17530
- [21] Szaflik K. (2019), *Terapia płodu*. [w:] Dangel J., Dębska M., Koleśnik A. red. *Interwencje kardiologiczne u płodów*. Medical Tribune Polska, 179–191.
- [22] Dębska M., Szymkiewicz-Dangel J., Koleśnik A. et al. (2015) *Fetal cardiac interventions - are we ready for them?* *Ginekol. Pol.* 86(4): 280–286, doi: 10.17772/gp/2074, indexed in Pubmed: 26117987.
- [23] Rebizant B., Koleśnik A., Grzyb A. et al. (2021), *Fetal cardiac interventions - are they safe for the mothers?* *J. Clin. Med.* 10(4), doi: 10.3390/jcm10040851, indexed in Pubmed: 336 69554.
- [24] Maruszewski B., Burczyński P., Kansy A. (2001), *Operacje sposobem Fontana*. [w:] Skalski J., Religa Z., *Kardiochirurgia dziecięca*. Tom 1–2.

Fetal therapy

Maternal-fetal medicine is a dynamically developing field, which enables not only to diagnose and treat maternal diseases but also conditions of an unborn child developing in a womb. Fetal therapy is a highly specialized branch of maternal-fetal medicine which offers surgeries before birth. Prenatal interventions aim to correct or diminish unfavorable effects of a fetal congenital defect. However, the starting point for a successful intrauterine therapy is always a thorough prenatal diagnosis and an extensive knowledge regarding fetal pathophysiology in each case. Fetal surgery is now an established but still rapidly evolving specialty, born from the rationale that destructive embryologic processes, recognized early in gestation, can be curtailed by prenatal correction. Prenatal surgical techniques

have evolved from highly invasive interventions involving hysterotomy to minimally-invasive fetoscopic interventions. However, there is still space for research aiming to find solutions including pharmacological treatment. In this review we aimed to present various conditions in which fetal surgery has been attempted and the present the current status of this specialty.

Key words: fetal therapy, fetal surgery, prenatal therapy