

Diagnostyka i terapia wad płodu – aktualny stan wiedzy i praktyki

Diagnosics and therapy of fetal malformations –
– current knowledge and practice

Janusz Bohosiewicz

STRESZCZENIE

Diagnostyka i terapia wad płodu to nowa, burzliwie rozwijająca się gałąź medycyny. Prenatalne rozpoznanie wady pozwala ustalić najkorzystniejszy czas, miejsce i drogę porodu. Można poinformować rodziców i uzgodnić z nimi plan i zakres leczenia po urodzeniu. Dysponujemy obecnie szeroką gamą możliwości diagnostycznych, od badań biochemicznych i USG począwszy, przez echo serca, doppler-USG, rezonans magnetyczny, na badaniach inwazyjnych, czyli amniopunkcji i kordocentezie, skończywszy.

W wybranych przypadkach możliwe są również interwencje płodowe. Należą do nich: szantowanie, czyli łączenie jam ciała z jamą owodni, fetoskopia oraz operacje na otwartej macicy. Współcześnie zabiegi te wykonuje się m.in. w przypadkach: torbielowatości płuc, przepukliny przeponowej, wodogłowia, przepukliny oponowo-rdzeniowej oraz zespołu podkradania w ciąży bliźniaczej.

Wskazaniem do interwencji płodowej jest zagrożenie życia płodu, istotne zaburzenie jego rozwoju lub możliwość zmniejszenia zakresu kalectwa.

Należy podkreślić, że nadal najlepszym czasem do leczenia wad rozwojowych jest okres po urodzeniu. Interwencje płodowe pozostają na etapie nabywania doświadczeń i powinny być wykonywane tylko w wybranych, wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach.

SŁOWA KLUCZOWE

diagnostyka wad płodu, terapia wad płodu

ABSTRACT

Fetal diagnostics and therapy is a new, intensively developing branch of medicine. Thanks to prenatal diagnosis, we are able to determine the most advantageous time, location and method of delivery. We can inform the parents and discuss a postnatal treatment plan. We currently have a wide range of diagnostic opportunities: biochemical analyzes, ultrasonography, echography, doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging as well as more invasive studies such as amniocentesis and cordocentesis.

Klinika Chirurgii Dziecięcej
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
SPSK nr 6
Górnos Śląskie Centrum Zdrowia Dziecka
im. Jana Pawła II

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. med. Janusz Bohosiewicz
Klinika Chirurgii Dziecięcej
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
SPSK nr 6
Górnos Śląskie Centrum Zdrowia Dziecka
im. Jana Pawła II
ul. Medyków 16
40-752 Katowice
tel. +48 32 207 17 50
fax. +48 32 207 18 02
e-mail: klinchirdziec@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 5, 283–293
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
eISSN 1734-025X

Fetal interventions are also possible in some selected cases. These include amniotic shunting, fetoscopy and operations with opening the uterus. These procedures are currently performed in cases of congenital cystic adenomatoid malformation, diaphragmatic hernia, hydrocephalus, myelomeningocele twin-to-twin transfusion syndrome and others.

The indications for fetal intervention are the threat of fetal death and essential developmental disorders. Fetal procedures also allow us to reduce a child's disability.

It should be emphasized that the postnatal period is still the best time for operations on developmental abnormalities. Prenatal procedures remain at the stage of clinical studies and should be performed only in selected, highly specialized centers.

KEY WORDS

fetal diagnosis, fetal therapy

Przez wieki płód rozwijający się w łonie matki pozostawał istotą nieznaną. Olbrzymi postęp medycyny w XX wieku i wprowadzenie nowoczesnych metod obrazowania, przede wszystkim ultrasonografii, pozwoliły poznać fizjologię rozwoju płodu, a z czasem także rozpoznawać jego choroby i wady. Rozpoczął się burzliwy rozwój nowej dziedziny medycyny, jaką jest diagnostyka i terapia wad płodu (fetologia). Diagnostyka prenatalna stwarza możliwość:

- 1) zaplanowania właściwego terminu i drogi porodu,
- 2) przeprowadzenia porodu w ośrodku dysponującym najlepszymi warunkami do leczenia noworodka (*maternal transport*),
- 3) przygotowania rodziców do urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi i uzgodnienia optymalnego sposobu leczenia,
- 4) w szczególnie dobranych przypadkach – podjęcia terapii płodu,
- 5) zaniechania wszelkich działań lub przerwania ciąży w przypadkach dozwolonych prawem i zgodnych z sumieniem przyszłej matki i rodziny nienarodzonego dziecka.

Oto kilka przykładów: We wrodzonym wytrzewieniu (*gastroschisis*) jelito w kontakcie z płynem owodniowym, szczególnie w późniejszym okresie ciąży, ulega niekorzystnym zmianom (obrzęk, pogrubienie i sztywność ścian), wskutek czego po urodzeniu długo nie podejmuje swoich funkcji i dziecko musi być żywione pozajelitowo. Przyspieszenie porodu, po potwierdzeniu dojrzałości płuc, a więc zdolności do życia pozałożowego, jest jak najbardziej uzasadnione. Kiedy płuca są jeszcze niedojrzałe dla poprawy stanu jelit, można dokonać wymiany płynu owodniowego. Ścisłe monitorowanie płodu z wrodzonym wytrzewieniem pozwala też na wykrycie samoistnego zamykania się otworu w powłokach brzusznych, grożącego samoamputacją całego wytrzewionego jelita. Oczywiście, poród taki musi odbyć się w ośrodku, dysponującym najlepszymi warunkami opieki nad wcześniakiem oraz możliwością szybkiej interwencji chirurgicznej.

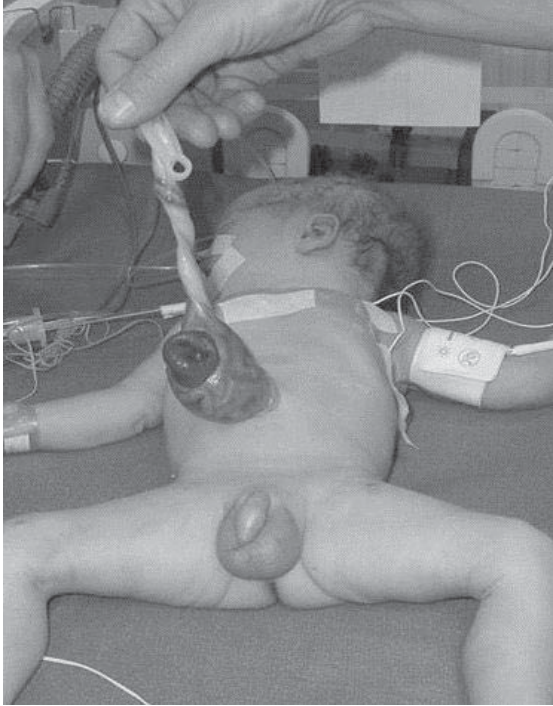
W przypadku przepukliny pępowinowej (*omphalocele*), kiedy wiadomo, że jelito nie ma kontaktu z płynem owodniowym, dziecko czeka często wieloetapowe leczenie, można się także spodziewać innych wad, głównie serca. Korzystne jest wówczas, by ciąża trwała dłużej i płód urodził się bardziej dojrzały. Obecność chirurga dziecięcego przy porodzie pozwala w przypadku przepuklin niezawierających wątroby na natychmiastowe odprowadzenie trzewi do jamy brzusznej i podwiązanie sznura pępowinowego u podstawy (autor kilkakrotnie zabieg taki z powodzeniem wykonał). Po urodzeniu jelito wypełnia się powietrzem i już kilka godzin po porodzie taki zabieg staje się niewykonalny (fot. 1, 2).

Największym zagrożeniem dla noworodka, szczególnie przedwcześnie urodzonego, z niską masą ciała, jest wychłodzenie i zakażenie. Stąd uniknięcie konieczności transportu chorego noworodka, czyli tzw. transport w łonie matki, niezależnie od rodzaju wady czy choroby, przynosi oczywiste korzyści i nie wymaga uzasadnienia.

Duży guz krzyżowo-ogonowy, wodogłowie wrodzone, olbrzymi naczyniak limfatyczny szyi stwarzają zagrożenie dla prawidłowego przebiegu porodu oraz grożą uszkodzeniem płodu, dlatego poród cesarskim cięciem jest jak najbardziej uzasadniony (fot. 3, 4).

Początkowo w każdym przypadku rozpoznanej wady płodu ciążę rozwiązywano cesarskim cięciem. Z czasem jednak, jak to bywa we wszelkich nowatorskich działaniach, wykazano, że np. w przypadku wrodzonego wytrzewienia czy małej przepukliny pępowinowej cesarskie cięcie nie jest konieczne.

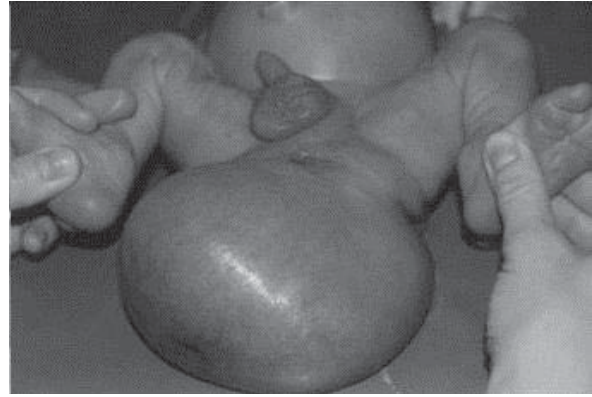
Rodzice poinformowani wcześniej, z jaką wadą dziecko się urodzi, jakie są rokowania co do możliwości leczenia i szanse na dalszy rozwój dziecka, mają możliwość wybrania sposobu postępowania, np. zaniechania działań nadzwyczajnych. Zgoda na leczenie udzielona przed urodzeniem, przedyskutowana wspólnie z obojgiem rodziców będzie w pełni świadoma, co pozwoli uniknąć wielu stresów, rozczarowań, a nawet pretensji.



Fot. 1. Przepuklina pępowinowa (mat. własny).
Photo 1. Omphalocele (own material).



Fot. 2. Wrodzone wytrzewienie (mat. własny).
Photo 2. Gastroschisis (own material).



Fot. 3. Guz krzyżowo-ogonowy (mat. własny).
Photo 3. Sacrococcygeal teratoma (own material).



Fot. 4. Naczyniak limfatyczny szyi.
Photo 4. Lymphangioma coli (own material).

W przypadku wad zagrażających życiu płodu lub skutkujących trwałym kalectwem, podejmuje się próby interwencji przedurodzeniowych. W przypadkach ciężkich wad genetycznych lub wad jednoznacznie wykluczających przeżycie rodzice mogą zdecydować o zaniechaniu jakichkolwiek działań po urodzeniu dziecka lub nawet, w przypadkach przewidzianych prawem i pozostając w zgodzie z własnym sumieniem, zdecydować o terminacji ciąży. Precyzja i szybkość przedurodzeniowej diagnozy ma tutaj niebagatelne znaczenie. Można więc jednoznacznie stwierdzić, że diagnostyka przedporodowa wpływa na poprawę opieki perinatalnej nad noworodkiem, a w pewnych przypadkach jest decydująca o zachowaniu życia i wyleczeniu noworodka.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami, kobieta w ciąży powinna mieć wykonane trzykrotnie badanie ultrasonograficzne:

- 1) około 13 tygodnia – m.in. można stwierdzić tzw. przezierność karku i inne objawy świadczące o istnieniu wady genetycznej, tzw. trisomii,

- 2) w 20–22 tygodniu – można wykryć wady strukturalne płodu,
- 3) w 30 tygodniu – można ocenić dojrzałość płodu, jego „gotowość” do przyjścia na świat (tab. I).

Tabela I. Zalecane planowe badania ultrasonograficzne w ciąży
Table I. Recommended USG examination during pregnancy

| Wiek | Cel badań |
|--------------------|--|
| I: 11–14 tydzień | określenie liczby płodów określenie wieku ciążowego ocena przezierności karkowej ocena długości kości udowej stwierdzenie obecności przepukliny pępowinowej (po 14 tygodniu) |
| II: 18–22 tydzień | wykrycie wad strukturalnych płodu |
| III: 30–32 tydzień | ocena rozwoju płodu ocena objętości płynu owodniowego ocena stanu łożyska zaplanowanie porodu |

Opis badań ultrasonograficznych jest, oczywiście, „skrótem myślowym” chirurga dziecięcego. Położnicy ultrasonograficy na każdym etapie badania poszukują znacznie większej liczby informacji.

Podejrzenie nieprawidłowości płodu w każdym z tych badań zobowiązuje lekarza do skierowania pacjentki do ośrodka o wyższym stopniu referencyjności, w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki płodu oraz ustalenia sposobu dalszego postępowania. Zaawansowana diagnostyka wad płodu obejmuje: badania biochemiczne, określenie kariotypu płodu, USG wysokiej rozdzielczości z oceną przepływów, echokardiografię oraz rezonans magnetyczny.

Badanie biochemiczne krwi ciężarnej (test potrójny) i dodatkowo poziom białka P, łącznie z badaniem ultrasonograficznym, pozwalają na rozpoznanie wady w około 60% (tab. II i III).

Tabela II. Badania biochemiczne krwi ciężarnej (test potrójny + PPAP)
Table II. Blood chemistry tests of pregnant woman (triple test + PPAP)

| Badania biochemiczne krwi ciężarnej |
|---|
| AFP – alfa-fetoproteina |
| HCG – gonadotropina kosmówkowa |
| uE3 – estriol nieskoniugowany |
| Białko PAPP-A (<i>Pregnancy Associated Plasma Protein A</i> – ciążowe białko osoczowe) |

Tabela III. Możliwe rozpoznania oparte na teście potrójnym
Table III. Possible diagnosis based on triple test

| Rozpoznanie w około 60% |
|--------------------------------|
| Trisomia 21 (zespół Downa) |
| Trisomia 18 (zespół Edwardsa) |
| Trisomia 13 (zespół Patau) |
| Monosomia 45X (zespół Turnera) |
| Poliploidia |
| Wady cewy nerwowej |

Dzięki nowym możliwościom diagnostycznym **płód stał się pacjentem**. Głównym warunkiem podjęcia jego terapii jest określenie kariotypu. Podstawą jest badanie płynu owodniowego uzyskanego drogą amniopunkcji lub badanie krwi pępowinowej uzyskanej drogą kordocentezy. Postępowaniem łatwiejszym i bezpieczniejszym jest amniopunkcja (częstość powikłań poniżej 0,5%). Jej wynik otrzymujemy po dwóch tygodniach, natomiast wynik kariotypu z krwi pępowinowej w ciągu dwóch dni. Jest to jednak badanie obarczone nieco większym ryzykiem powikłań, choć obecnie uważa się, że w ośrodkach posiadających doświadczenie, tj. wykonujących co najmniej 50 kordocentez rocznie, jest ono niewielkie, podobne do ryzyka związanego z amniocentezą. Nowe możliwości przyniosło też stwierdzenie obecności komórek płodowych we krwi matki – opracowanie metod ich izolacji umożliwi określenie kariotypu, bez konieczności wykonywania badań inwazyjnych.

Bardzo ważna przed podjęciem decyzji o ewentualnej interwencji płodowej jest dokładna ocena serca płodu – echokardiografia. Informacja o rodzaju wady umożliwia np. podanie po urodzeniu leków zapobiegających zamknięciu się przewodu Botalla w tzw. botalozależnych wadach serca.

Rezonans magnetyczny pozwala np. na potwierdzenie i sprecyzowanie wad układu nerwowego [1,2,3,4].

Dla przyszłej matki rozpoznanie wady płodu około 20 tygodnia ciąży, stwarza – obok przedstawionych wcześniej korzyści – bardzo trudny w aspekcie psychologicznym okres oczekiwania na „niepewną przyszłość”. Również wrażliwemu lekarzowi trudno nie podjąć działań po rozpoznaniu choroby czy wady. Te dwa aspekty miały niewątpliwie wpływ na poszukiwania prób leczenia płodu. Początkowo były to działania mniej inwazyjne, np. podawanie leków (sterydy, leki antyarytmiczne), przetoczenie krwi czy transfuzja wymienna drogą kordocentezy. Z czasem zwrócono się ku działaniom inwazyjnym, czyli interwencjom na samym płodzie, początkowo tylko w przypadkach wad zagrażających jego życiu, później również w sytuacjach, kiedy interwencja taka stwarzała szanse na ograniczenie kalectwa.

Należy jednak podkreślić, że na obecnym etapie wiedzy najlepszym czasem leczenia wad rozwojowych rozpoznanych u płodu pozostaje okres po urodzeniu, a interwencje płodowe mogą być wykonywane tylko w szczególnie dobranych przypadkach w wyspecjalizowanych ośrodkach [5,6,7,8,9]. Historia diagnostyki i terapii płodu sięga ostatnich 50 lat. W 1965 r. Liley wykonał pierwszą transfuzję krwi u płodu z konfliktem serologicznym. Ideę korekcji operacyjnej wad płodu podjął jako pierwszy dr Michael R. Harrison, amerykański chirurg dziecięcy uznawany za „ojca chirurgii płodowej” (fot. 5). Przeprowadził on wiele badań na zwierzętach, a w 1982 r.

wykonał pierwszą operację polegającą na otwarciu macicy i wytworzeniu cystostomii u płodu z zastawką cewki tylnej.



Fot. 5. Dr M. Harisson (po lewej) z autorem na zjeździe Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych w Barcelonie w 2011 r.
Photo 5. Dr. M. Harisson (left) and autor at the Congress of the European Association of Pediatric Surgeons in Barcelona in 2011.

Od tego czasu chirurgia płodu zaczęła się burzliwie rozwijać, proponowano nowe procedury, niektóre z nich z różnych względów okazały się niekorzystne i zostały zarzucone. Od chwili podjęcia operacji płodowych nie ustają rozważania etyków dotyczące relacji matka–płód, prawa do narażania zdrowej matki na ryzyko operacji, zgody na zabieg, odmowy zgody, przerywania ciąży w przypadkach ciężkich wad itp. Prawdopodobnie dyskusje te będą trwały jeszcze długo i zakończą się dopiero po ustaleniu przez lekarzy jednoznacznych wskazań do konkretnych operacji, a wyniki tych operacji – wczesne i odległe – zostaną obiektywnie naukowo ocenione. Kandydatki do operacji płodowej muszą mieć możliwość rozmowy z wieloma członkami zespołu leczącego oraz odpowiedni czas na rozważenie i podjęcie decyzji, często wspólnej z przyszłym ojcem lub innymi członkami rodziny.

Płód stał się pacjentem chirurgicznym, a w piśmiennictwie światowym pojawiło się pojęcie chirurg płodowy. Leczenie zabiegowe płodu może polegać na: szantowaniu (*shunt*), operacjach na otwartej macicy i fetoskopii płodowej. Odpowiedni sposób postępowania wybierany jest zależnie od rodzaju wady [10,11]:

- szantowanie polega na odbarczeniu jam ciała poprzez ich połączenie cewnikiem DJ z owodnią, zmniejsza to ucisk tworów patologicznych (np. torbieli) na narządy wewnętrzne, umożliwiając prawidłowy rozwój płodu;
- operacje na otwartej macicy są niebezpieczne zarówno dla płodu, jak i dla matki; wykonuje się je tylko wtedy, gdy inny sposób leczenia wady nie jest możliwy;

- fetoskopia polega na wprowadzeniu do jamy macicy przez powłoki matki narzędzi, tak jak w operacjach laparoskopowych; jest to działanie mniej inwazyjne niż operacje na otwartej macicy, jednak nie wszystko można wykonać tą drogą.

Kryteria kwalifikacji do interwencji płodowej muszą opierać się na ścisłym przestrzeganiem obowiązujących aktualnie zasad:

- 1) precyzyjne rozpoznanie wady i wykluczenie wad towarzyszących, prawidłowy kariotyp,
- 2) dobrze udokumentowana historia naturalna wady i znana prognoza,
- 3) brak możliwości leczenia po urodzeniu lub leczenie po urodzeniu obciążone trwałym kalectwem,
- 4) operacje przeprowadzone wcześniej doświadczalnie na zwierzętach,
- 5) interwencja wyłącznie w wyspecjalizowanych, wielodyscyplinarnych ośrodkach terapii płodu, ściśle przestrzeganie przyjętych protokołów postępowania,
- 6) zgoda lokalnej komisji etycznej,
- 7) pełna akceptacja i świadoma zgoda matki lub obojga rodziców.

Wrodzona gruczolako-torbielowatość płuc

Wrodzona gruczolako-torbielowatość płuc (*congenital cystic adenomatoid malformation* – CCAM) to łagodna zmiana obejmująca zwykle jeden płat płuca, określana przez histopatologów również mianem *hamartoma*. Ma różną morfologię: od dużych zmian torbielowatych, po postać bardziej litą – mikrotorbielowatą. Nie wszystkie zmiany zagrażają życiu płodu. Objętość zmiany można obliczyć według wzoru:

$$\text{długość} \times \text{szerokość} \times \text{wysokość} \times 0,52$$

Porównanie otrzymanej wartości z obwodem głowy płodu pozwala na obliczenie wskaźnika CVR (*cystic volumen ratio*). Wartość przekraczająca 1,6 wskazuje na ryzyko rozwinięcia się obrzęku płodu i w konsekwencji jego obumarcia. Stwierdzono, że zmiana narasta do 28 tygodnia ciąży. Przy wskaźniku powyżej 1,4 podanie sterydów może spowodować zahamowanie wzrostu guza, jeżeli w tym czasie nie rozwinię się obrzęk płodu, to należy się spodziewać urodzenia żywego dziecka i operację można wykonać po urodzeniu. Jeżeli płód „rozwija” *hydrops*, postępowanie zależy od jego dynamiki i wieku ciążowego. Typowymi cechami obrzęku płodu są pogrubienie tkanki podskórnej i łożyska oraz płyn w otrzewnej, opłucnej i osierdziu. Powyżej 32 tygodnia, po potwierdzeniu dojrzałości płuc, należy przyspieszyć poród i wykonać operację w jego trakcie (EXIT-procedura) lub zaraz po urodzeniu. Poniżej tego wieku w przypadku dużych torbieli zakłada się *shunt*, czyli połączenie jamy torbieli z owodnią. Dla postaci drobnotorbielowatych

jedynym rozwiązaniem stwarzającym szansę dla płodu są operacje na otwartej macicy – torakotomia i lobektomia. Technicznie zabieg u płodu przeprowadzany jest tak samo jak u noworodka. Wyniki leczenia obarczone są dużą śmiertelnością.

Zdarza się, że po urodzeniu zmiana jest bezobjawowa i ujawnia się w starszym wieku dziecka pod postacią infekcji, odmy czy nawet malformacji nowotworowej. Dlatego zmiany wykryte prenatalnie, nawet bezobjawowe, po urodzeniu powinny być powtórnie zdiagnozowane i usunięte we wczesnym okresie niemowlęcym [12,13,14,15,16].

Przepuklina przeponowa

Wrodzona przepuklina przeponowa jest przykładem anatomicznie prostej wady, łatwej do korekcji chirurgicznej po urodzeniu, jednak pewna część płodów umiera bez rozpoznania (*hidden mortality*), rodzi się martwo lub umiera po urodzeniu z powodu niedorozwoju płuc i nadciśnienia płucnego. U płodu z przepukliną przeponową kanał opłucnowo-otrzewnowy nie ulega zamknięciu w 8–10 tygodniu ciąży. Pozostające w klatce piersiowej trzewia i narządy jamy brzusznej zmniejszają przestrzeń do rozwoju płuc, co prowadzi do ich niedorozwoju oraz rozwinięcia się nadciśnienia płucnego. Jeżeli duża objętość trzewi i narządów jamy brzusznej znajdzie się w klatce piersiowej w okresie tworzenia się dróg oddechowych (pierwsze 10 tygodni ciąży), liczba podziałów oskrzeli będzie zmniejszona. Ponieważ ucisk na płuca utrzymuje się również w późniejszych okresach życia płodowego, średnica dróg oddechowych pozostaje zmniejszona, zmniejsza się też liczba woreczków, pęcherzyków oraz przed- i okołogronkowych naczyń. Ten niekorzystny proces jest wyraźniej nasilony po stronie przepukliny.

Rozpoznanie przedporodowe jest obecnie precyzyjne. Ultrasonografia, echokardiografia, kordocenteza z możliwością wykonania kariotypu pozwalają na szybkie i pewne wykluczenie innych wad płodu. Wiadomo, że płody, które giną, mają większy ubytek w przeponie i większa objętość ich trzewi znajduje się w klatce piersiowej. Wielowodzie (powszechny wskaźnik przepukliny przeponowej, obserwowane również w innych wadach, np. niedrożności przewodu pokarmowego) występuje szczególnie w przypadkach zagrożonych niepowodzeniem leczenia. Związek wielowodzia ze złą prognozą tłumaczy się „zaklinowaniem” żołądka w klatce piersiowej i jego narastającym wypełnianiem się (*gastric outlet obstruction*). Tak więc w przebiegu przepukliny przeponowej u płodu narastają zaburzenia rozwoju płuc, które mogą uniemożliwić wyleczenie dziecka po urodzeniu.

Podjęcie operacji płodu wymagało opracowania wielu nowych procedur i technik, jak otwarcie macicy, odsłonięcie i operacja płodu, zamknięcie macicy, około-

i pooperacyjna opieka nad matką i płodem, zapobieganie wystąpieniu przedwczesnego porodu. Zasady operacji płodów ludzkich oparto na doświadczeniach przeprowadzonych w drugiej połowie ubiegłego wieku w Stanach Zjednoczonych, zebranych podczas operacji ponad 1600 płodów owiec i ponad 300 płodów małp. Pionierami tych badań są amerykańscy chirurdzy dziecięcy Harrison i Adzick. Oni też pierwsi w świecie wykonali operację przepukliny przeponowej u płodu ludzkiego. Operacja polegała na dotarciu do płodu, otwarciu jego klatki piersiowej, odprowadzeniu trzewi do jamy brzusznej i zeszczeniu otworu w przeponie.

Kiedy większa objętość trzewi i narządy mięszone jamy brzusznej znajdowały się w klatce piersiowej, ich odprowadzenie do jamy otrzewnej stawało się niemożliwe. Wypracowano wtedy dwustopniową technikę postępowania. W pierwszym etapie otwierano jamę brzuszną i powiększano jej objętość za pomocą łaty goreteksowej, a w drugim zaopatrywano przepuklinę. Przedstawiona technika pozwoliła jednak uratować tylko część operowanych płodów. Okazało się, że w sytuacji, kiedy nad przeponę dostanie się duża część wątroby (lewy płat), wszelkie próby leczenia operacyjnego, łącznie z usuwaniem lewego płata, nie przynosiły rezultatu. Badania przepływu metodą kolorowego Dopplera wykazały, że jeżeli lewa gałąź żyły wrotnej jest przemieszczona do klatki piersiowej, to wynikające z tego zaburzenia hemodynamiczne uniemożliwiają wyleczenie płodu.

Niepowodzenia skłoniły do prowadzenia dalszych badań. Wykazano eksperymentalnie, że zamknięcie tchawicy płodu zatrzymuje niedorozwój płuc spowodowany przepukliną przeponową. W warunkach prawidłowych płuca płodu produkują płyn, który poprzez tchawicę wydostaje się na zewnątrz i miesza z płynem owodniowym. Doświadczalny drenaż zewnętrzny płynu produkowanego w płucach prowadzi do zahamowania rozwoju płuc, a w konsekwencji do ich hipoplazji i przeciwnie – zamknięcie tchawicy znacznie przyspiesza rozwój płuc, prowadząc nawet do ich hiperplazji.

Bazując na tych obserwacjach podjęto próby zapobiegania niedorozwojowi płuc u płodów z przepukliną przeponową przez czasowe zamknięcie tchawicy. Harrison i wsp. w 1996 r. przedstawili swoje doświadczenia oparte na leczeniu ośmiu płodów ludzkich. Technika uzyskania zamknięcia tchawicy zmieniała się w trakcie obserwacji i nabywania doświadczeń. W pierwszym etapie po wyłonieniu z jamy macicy głowy i szyi płodu nacinano tchawicę i zakładano polimerowy korek, w kolejnych na tchawicę zakładano dwa klipsy (*fetendo clip*). Wyniki leczenia nie były jednak zachęcające. Kontynuując eksperymenty związane z zamykaniem tchawicy, w 2004 r. wprowadzono metodę FETO (*fetoscopic endoluminar tracheal occlusion*), polegającą na wprowadzeniu metodą feto-

skopową (bez otwierania macicy) balonu do tchawicy. W trakcie kolejnej fetoskopii balon jest przebijany igłą pod kontrolą USG lub usuwany. Przeżycie po interwencji FETO podawane przez różnych autorów waha się pomiędzy 63, a 81%. Randomizowany trial oceniający wyniki leczenia płodowego przepukliny przeponowej metodą FETO jest obecnie prowadzony w Europie i Stanach Zjednoczonych. Wyniki decydują, czy leczenie płodowe przepukliny przeponowej stanie się przyjętym standardem [17,18,19,20,21].

Wady serca

Interwencje płodowe podejmowane są w przypadkach wad, które nieleczone w życiu płodowym prowadzą do obumarcia płodu lub śmierci wkrótce po urodzeniu. Zabiegi te polegają na wprowadzeniu pod kontrolą USG cewnika z balonem przez brzuch matki, ścianę macicy do jam serca i rozszerzeniu lub rozerwaniu zwężenia albo wytworzeniu przecieku. Zabiegi te wykonuje się obecnie w następujących wadach:

- krytyczne zwężenie aorty prowadzące do hipoplazji lewej komory – balonowa plastyka (rozerwanie) zastawki aortalnej; pierwszy tego typu zabieg wykonano w Londynie w 1991 r.;
- zespół hipoplazji lewego serca – balonowe lub laserowe wytworzenie otworu międzyprzedsionkowego, opis pierwszego zabiegu opublikowano w 2004 r.;
- krytyczne zwężenie zastawki płucnej – balonowa plastyka zastawki, pierwsze publikacje w latach 2002 i 2007.

Istnieją kontrowersje odnośnie do kwalifikacji, tzn. określenia, które wady mogą być korygowane po urodzeniu, a w których szansę urodzenia żywego noworodka daje tylko interwencja płodowa. Interwencja płodowa nie kończy jednak leczenia, kolejne operacje muszą być wykonane po urodzeniu [22].

Guz krzyżowo-ogonowy

Jest to kolejny przykład *hidden mortality*. Większość noworodków urodzonych z guzem krzyżowo-ogonowym, nawet olbrzymim, przeżywa operację obciążoną niewielką liczbą powikłań. Okazuje się jednak, że 30–50% płodów ginie przed urodzeniem. Przyczyny śmierci upatruje się w przedwczesnych porodach spowodowanych wielowodziem wywołującym podrażnienie macicy i przedwczesne pęknięcie błon płodowych. Dystocja połączona z pęknięciem guza i krwawieniem w czasie porodu prowadzi zwykle do fatalnych skutków, co jednak w dobie powszechnej diagnostyki prenatalnej nie może się już zdarzyć. Nieprawidłowy, nadmierny napływ krwi do guza, jej rozpad, a przede wszystkim obecność przetok tętniczo-żylnych w guzie prowadzą do niewydolności krążenia płodu i rozwinięcia się zespołu przedrzucaw-

kowego u matki (*mirror syndrom*). Objawem niewydolności krążenia jest obrzęk płodu. Dlatego też narastanie obrzęku płodu przed 32 tygodniem, a więc przed czasem, kiedy można wykonać cesarskie cięcie i operować po urodzeniu, jest wskazaniem do operacji płodowej. Operację bez znacznego ryzyka dla matki można jednak wykonać tylko przed wystąpieniem z jej strony niekorzystnych objawów. Technika operacji płodowej polega na otwarciu macicy, wyłonieniu guza i usunięciu jego głównej masy z pozostawieniem części wraz z kością ogonową na okres po urodzeniu. Operacje tego typu podejmowane są w niewielu ośrodkach na świecie i łączą się ze znaczną liczbą niepowodzeń. Podejmowano również, najczęściej nieskuteczne, próby ablacji laserowej, falami radiowymi itp. naczyń biegnących do guza [6,11].

Wodogłowie

Wodogłowie jest wadą dość łatwo i często rozpoznawaną w prenatalnym badaniu USG. Zwykle towarzyszą mu inne wady wewnątrz- lub pozaczaszkowe. Wykluczenie innych wad i narastanie wodogłowia w kolejnych badaniach USG mogą być wskazaniem do założenia szantu lub płodowej operacji założenia zastawki. *Shunt* założono po raz pierwszy w Denver w USA w 1982 r., jednak obserwowano zatkanie drenu i jego samoistne wypadnięcie lub wpadnięcie do komór mózgu. Pewniejsze, choć związane z koniecznością otwarcia macicy, jest założenie zastawki. Zabieg przebiega podobnie jak u noworodka, jednak dren obwodowy zamiast do żyły lub jamy otrzewnej odprowadza płyn mózgowo-rdzeniowy do jamy owodni. Koniec drenu lokalizowany jest na plecach płodu, tak by nie mógł być usunięty przy spontanicznych ruchach. Nadal trwają dyskusje nad korzyściami wynikającymi z odbarczenia wodogłowia u płodu w aspekcie przyszłego rozwoju intelektualnego dziecka. Przeciwnicy tego sposobu postępowania uważają, że założenie zastawki po urodzeniu przyniesie ten sam efekt odległy. Należy jednak wziąć pod uwagę również fakt, że znacznie powiększony i zdeformowany w życiu płodowym kształt czaszki ma małe szanse osiągnąć prawidłowy wygląd. Warto wspomnieć, że na Śląsku już w latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia profesorowie Ryszard Poręba (ginekolog) i Bronisław Wieczorkiewicz (chirurg dziecięcy) wykonali pierwszą w Polsce operację na otwartej macicy, polegającą na założeniu zastawki komorowo-owodniowej u płodu. Operacja przebiegła prawidłowo, niestety, nie udało później się opanować skurczów macicy i płód urodził się przedwcześnie [23,24].

Niedrożność dolnych dróg moczowych

Różne postaci tej wady określane są skrótem LUTO (*Lower urinary tract obstruction*). Najczęściej mamy

do czynienia z zastawką cewki tylnej rzadziej z zespołem suszonej śliwki (*prune belly syndrome*) i zarośnięciem cewki moczowej. Inne wady, jak zastawka przedniej cewki czy zwężenie ujścia cewki moczowej, rzadko stanowią problem już u płodu. Zaburzenia odpływu moczu z pęcherza u dziewczynek z zatoką moczowo-płciową i różnymi postaciami kloaki stanowią całkowicie odrębny problem i również nie zaburzają w istotny sposób rozwoju płodu.

Rozpoznanie LUTO opiera się na badaniu ultrasonograficznym. Ocenia się: stan nerek, ich echogeniczność, kształt kielichów i miedniczek nerkowych, obecność torbieli korowych, szerokość moczowodów, kształt pęcherza i ewentualnie wygląd cewki moczowej. Badanie to pozwala na rozpoznanie etiologii, poziomu i ciężkości wady. Duży, okrągły i cienkościenny pęcherz moczowy sugeruje obecność kompletnej zastawki cewki tylnej lub zarośnięcie cewki. Bardzo charakterystyczny dla tej wady jest obraz „dziurki od klucza” (duży okrągły pęcherz, obok krótki fragment rozszerzonej cewki moczowej). Obecność pogrubiałej ściany pęcherza może świadczyć o częściowej przeszkodzie. Utrudnienie odpływu moczu wiąże się ze znacznym małowodziem, a co za tym idzie – z niedorozwojem płuc i śmiercią noworodka z powodu niewydolności oddechowej, niezależnie od lepszego czy gorszego stanu nerek. Dlatego ewentualne leczenie płodu należy podjąć możliwie najwcześniej.

Przed interwencją płodową trzeba określić kariotyp płodu. Ze względu na małą objętość płynu ocenia się go z krwi płodu uzyskanej drogą kordocentezy. Ocena wydolności nerek, kwalifikująca do grupy dobrej lub złej prognozy opiera się na trzykrotnym badaniu moczu w ciągu 48 godzin (aby ocenić mocz, który spłynął z miedniczek nerkowych, a nie mocz zalegający w pęcherzu). Wysoki poziom sodu i chlorków, osmolarność powyżej 200 mosm/l, podwyższony poziom białka i beta 2-mikroglobuliny świadczą o znacznym uszkodzeniu lub niedorozwoju nerek, a tym samym stanowią przeciwwskazanie do interwencji płodowej.

W przypadkach rokujących pozytywnie tzn. przy prawidłowym kariotypie, korzystnych wynikach badań biochemicznych moczu, a jednocześnie obustronnym wodonerczu i małowodziu, leczenie płodowe jest szeroko akceptowane. Polega ono na założeniu szantu pęcherzowo-owodniowego.

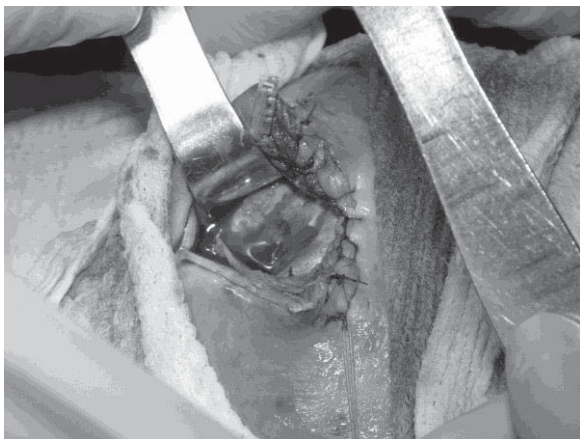
Pojawiają się też głosy krytyczne. Badania doświadczalne na owcach wykazały, że wytworzenie nadłonowego odprowadzenia moczu nawet w zdrowym pęcherzu zmniejsza jego objętość i wrażliwość, co może mieć niekorzystny wpływ na jego sprawność po urodzeniu. Obserwacje te oraz postęp techniki (fetoskop płodowy średnica 1,0–3,8 mm) pozwalają obecnie na nadłonowe wejście do pęcherza płodu i likwidację zastawek mechanicznie lub z użyciem lasera.

Mimo dużej liczby wykonanych procedur szantowania i fetoskopowej likwidacji zastawek, wyniki tego leczenia nadal pozostają kontrowersyjne, jednak w przypadku właściwej kwalifikacji do leczenia wydają się często zachęcające [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34].

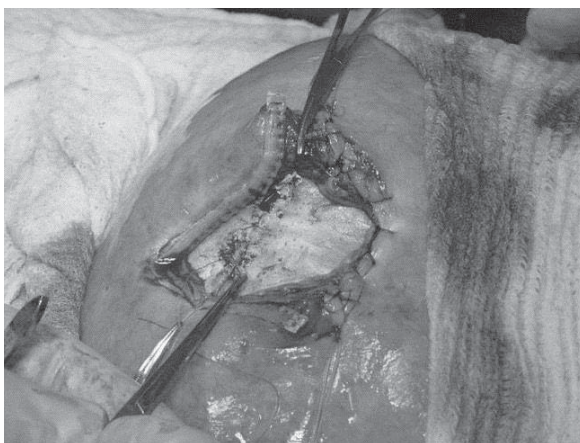
Przepuklina oponowo-rdzeniowa

Przepuklina oponowo-rdzeniowa (*myelomeningocele* – MMC) jest najczęstszą wadą rozwojową centralnego systemu nerwowego. Ocenia się, że w Polsce rodzi się 2 dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową na 1000 żywych urodzeń. Konsekwencją MMC jest trwale kalectwo polegające na porażeniu kończyn dolnych oraz zwieraczy odbytu i pęcherza moczowego. Zakres porażenia mięśni obręczy biodrowej i miednicy zależy od poziomu przepukliny. Najczęściej przepuklina obejmuje kręgosłup lędźwiowy i krzyżowy, rzadziej piersiowy. W ponad 85% przypadków MMC towarzyszy wodogłowiu. Uważa się obecnie, że wada powstaje w dwu etapach (*two hit theory*). Pierwszy to zaburzenia rulonizacji rdzenia między 4 a 8 tygodniem życia płodowego. Drugi to wtórne uszkodzenie odsłoniętego rdzenia kręgowego narażonego na działanie płynu owodniowego oraz bezpośrednie urazy o ścianę macicy. Można więc przyjąć, że operacja płodowa zapobiegnie drugiej fazie uszkodzeń, pamiętając jednak, że leczenie płodowe nie może przynieść pełnego ustąpienia wady.

Jest to pierwsza wada nieletalna, której leczenie podejmowane jest w życiu płodowym. Celem interwencji prenatalnej jest zmniejszenie zakresu uszkodzeń rdzenia oraz przede wszystkim zmniejszenie częstości występowania wodogłowia. Po niezachęcających próbach leczenia fetoskopowego, pierwszą operację przepukliny oponowo-rdzeniowej drogą otwarcia macicy przeprowadzili Adzick w 1997 r., a kolejne Brunner w 1998 r. w USA. W Polsce pierwsza taka operacja miała miejsce w Gdańsku w 2005 r. Operacje wykonuje się między 21 a 26 tygodniem życia płodowego, przy ścisłych kryteriach kwalifikacyjnych. Konieczne jest stwierdzenie prawidłowego kariotypu płodu, wykluczenie innych wad rozwojowych oraz potwierdzenie w obrazie rezonansu magnetycznego zespołu Chiari II, czyli zagrożenia rozwojem wodogłowia. Niezbędna jest też wyrażona przez matkę chęć (to więcej niż zgoda) podjęcia leczenia, po przedstawieniu zarówno jego korzyści, jak i ryzyka. Przebieg operacji (przedstawiony skrótowo) jest następujący: otwarcie jamy brzusznej matki, otwarcie macicy z użyciem specjalnego staplera nad zlokalizowaną za pomocą śródoperacyjnego USG przepukliną, operacja płodu wewnątrz jamy macicy, przebiegająca podobnie jak operacja u noworodka, zamknięcie macicy, uzupełnienie objętości płynu owodniowego, zamknięcie powłok brzucha matki (fot. 6–8).



Fot. 6. Otwarta macica, w głębi widoczne plecy płodu z przepukliną oponowo-rdzeniową (mat. własny).
Photo 6. Opened uterus and fetal back with MMC inside (own material).



Fot. 7. Otwarta macica, w głębi obraz po zakończeniu operacji płodu (mat. własny).
Photo 7. Opened uterus and final stage of fetal surgery (own material).



Fot. 8. Plecy dziecka bezpośrednio po urodzeniu (mat. własny).
Photo 8. Neonate's back just after delivery (own material).

Operacja odbywa się w znieczuleniu ogólnym, połączonym ze znieczuleniem nadoponowym. W ten sposób można najskuteczniej zapobiec największemu zagrożeniu, czyli kurczom macicy. Poważnym problemem w okresie pooperacyjnym są przedwczesne porody. Częstość występowania wodogłowia u operowanych płodów według różnych autorów, zmniejszyła się z ponad 85% do poniżej 50%. Wobec pojawiających się wątpliwości odnośnie do korzyści operacji płodu oraz zagrożeń dla matki i dziecka, w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono randomizowane badania (*MMC trial*).

Porównano wyniki leczenia prawie 100 płodów z wynikami podobnego leczenia po urodzeniu. Wyniki opublikowano w 2011 r. W przedstawionym przez niezależną komisję raporcie stwierdzono: „Operacja płodowa przepukliny oponowo-rdzeniowej zmniejsza częstość występowania wodogłowia zastawko zależnego oraz poprawia stan motoryczny dzieci badanych w wieku 30 miesięcy, jednak łączy się z ryzykiem dla matki i dziecka”. Po przedstawieniu wyników trialu operacje płodowe przepukliny oponowo-rdzeniowej są oferowane ciężarnym zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Polsce. Operacje powinny być wykonywane jedynie w wybranych wyspecjalizowanych ośrodkach. Nie wiadomo jeszcze, czy operacja płodowa przepukliny oponowo-rdzeniowej stanie się standardem leczenia tej wady w przyszłości [35,36,37,38, 39,40].

Zespół przetoczenia między płodami

Zespół przetoczenia (*twin to twin transfusion syndrom – TTTS*) stanowi poważny problem w leczeniu ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej. Nieprawidłowe połączenia tętniczo-tętnicze, tętniczo-żylnie lub żylny-żylnie prowadzą do nierównoważonego przepływu krwi między płodami. Prowadzi to do tzw. zespołu podkradania, czyli hipowolemii i hipotensji jednego płodu oraz hiperwolemii i hipertensji u drugiego. W przypadkach nieleczonych, rozpoznanych przed 20 tygodniem ciąży, obserwuje się śmiertelność bliską 100%. Wśród stosowanych przez położników metod leczenia najpowszechniejsza była amnioredukcja. Fetoskopia i laserowa koagulacja naczyń łączących oba płody jest obecnie metodą najczęściej stosowaną i przynoszącą najlepsze efekty. Zasady terapii laserowej TTTS są tak jednoznaczne, że jest ona wykonywana także w mniejszych ośrodkach [5,7].

EXIT-procedura

Leczenie pozamaciczne w trakcie porodu (*ex utero intrapartum therapy*) zastosowano raz pierwszy w celu udrożnienia dróg oddechowych po balonowym zamknięciu tchawicy u płodu.

Stosując wysokie stężenia środków anestetycznych, leków tokolitycznych oraz uzupełniając straty płynu owodniowego można wyjąć głowę i tułów płodu z macicy, utrzymując krążenie płodowe nawet do 40 minut. Daje to czas niezbędny do udrożnienia dróg oddechowych w przypadku ich zarośnięcia, wykonania trudnej intubacji lub tracheotomii w przypadkach olbrzymich guzów szyi, a nawet otwarcia klatki piersiowej i usunięcia guza lub torbieli zaburzających oddychanie.

Podejmowane są również próby interwencji płodowych w przypadkach: wrodzonego wytrzewienia, wysięku chłonki do jamy opłucnej, torbieli jajnika i dużych naczynek limfatycznych [42,43,44,45].

W Polsce także wykonywane są wybrane interwencje płodowe. W Polskim Towarzystwie Ginekologicznym od wielu lat istnieje Sekcja Terapii Płodu, opracowywane są standardy postępowania w poszczególnych wadach. Rekomendacje w terapii płodu zostały ustalone w Łodzi w 2006 r. na spotkaniu przedstawicieli różnych specjalności pod auspicjami Sekcji Terapii Płodu i Sekcji Ultrasonograficznej Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych. Pionierem terapii płodu jest prof. Krzysztof Szaflik, który pierwszy w Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wprowadził zabiegi szantowania w przypadkach CCAM, wodogłowia i zastawki cewki tylnej. Na naszych spotkaniach gościli m.in. dr Maria Michejda ze Stanów Zjedno-

zonych, jedna z pionierek terapii płodu, współzałożycielka międzynarodowego towarzystwa naukowego IFMSS (International Fetal Medicine and Surgery Society) oraz czasopisma „Diagnosis and Fetal Therapy”, dr Josef Brunner z Nashville w USA, jeden z pierwszych chirurgów wykonujących operacje przepukliny oponowo-rdzeniowej u płodów, dr Jan Deprest z Belgii zajmujący się m.in. fetoskopowymi operacjami przepukliny przeponowej.

Liczne zabiegi szantowania, głównie w przypadkach CCAM i zastawki cewki tylnej oraz wymiany płynu owodniowego w *gastroschisis*, przeprowadza się obecnie w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W Klinice Ginekologiczno-Położniczej w Warszawie wykonywane są zabiegi szantowania i korekcje wad serca. Na Śląsku zespół Kliniki Ginekologii i Położnictwa w Bytomiu, wspólnie z zespołem chirurgów dziecięcych Kliniki Chirurgii Dziecięcej w Katowicach, jako jedyny w Polsce, przeprowadził już ponad 60 operacji płodowych przepukliny oponowo-rdzeniowej [8,40,46,47,48].

W przyszłości spodziewamy się odejścia od „czystej” chirurgii płodu w kierunku mniej inwazyjnych interwencji, z wykorzystaniem komórek macierzystych i terapii genowej. Komórki płodowe uzyskane z płynu owodniowego po namnożeniu mogą służyć do przygotowania homologicznego „graftu”, który po urodzeniu będzie mógł być wykorzystany np. do uzupełnienia ubytku w przeponie czy powłokach brzusznych [49].

PIŚMIENNICTWO

1. Cass D.L. Impact of prenatal diagnosis and therapy on neonatal surgery. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2011; 16: 130–138.
2. Clementi M., Gianantonio E., Ponchia R., Petrella M., Andrisani A., Tenconi R. Pregnancy outcome after genetic counseling for prenatal diagnosis of unexpected chromosomal anomaly. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 128: 77–80.
3. Glenn O.A., Barkovich A.J. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine; An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 1604–1611.
4. Respondek-Liberska M. Znaczenie obrazowej diagnostyki prenatalnej (USG/ECHO) dla chirurga dziecięcego. W: *Chirurgia dziecięca*, red. J. Czernik, PZWŁ, Warszawa 2005; 63–98.
5. Adzick N.S. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 1–8.
6. Rossi A.C. Indications and outcomes of intrauterine surgery for fetal malformations. *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22: 159–165.
7. Spaczyński M., Woytoń J., Macierowski L. i wsp. Aktualny stan wiedzy na temat terapii prenatalnej. Stanowisko grupy ekspertów PTG. *Ginekol. Dypl.* 2008, wyd. specj. 108–141.
8. Sroka M., Świątkowska-Freund M., Gołębiewski A., Czauderna P., Preis K. Chirurgia prenatalna; przyszłość czy ślepy zaułek. Doświadczenia wstępne. *Prz. Ped.* 2007; 1: 7–9.
9. Sudhakaran N., Sothinathan U., Patel S. Best practice guidelines: fetal surgery. *Early Hum. Dev.* 2012; 88: 15–19.
10. Kohl T. Minimally invasive fetoscopic interventions, an overview in 2010. *Surg. Endosc.* 2010; 24: 2056–2067.
11. Lusk F.I. New and/or improved aspects of fetal surgery. *Prenat. Diagn.* 2011; 31: 252–258.
12. Cass D.L., Olutoye O.O., Cassidy Ch.I. i wsp. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J. Pediatr. Surg.* 2011; 46: 292–298.
13. Cass D.L., Olutoye O.O., Ayres N.A. i wsp. Defining hydrops and indications for open fetal surgery for fetuses with lung masses and vascular tumors. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47: 40–45.
14. Loh K.C., Jelin E., Hirose S., Feldstein V., Goldstein R., Lee H. Microcystic congenital pulmonary airway malformation with hydrops fetalis: steroids vs fetal resection. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47: 36–39.
15. Mann S., Johnson M.P., Wilson R.D. Fetal thoracic and bladder shunting. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 28–33.
16. Schrey S., Kelly E.N., Langer J.C. i wsp. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39: 515–520.
17. Deprest J., Nicolaides K., Done E. i wsp. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2011; 46: 22–32.
18. Deprest J., DeCoppi P. Antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow: ongoing collaborative research and development. *J. Pediatr. Surg.* 2011; 47: 282–290.
19. Dekonnick P., Gratacos E., Van Mieghem T. i wsp. Results of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion for Congenital Diaphragmatic Hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum. Dev.* 2011; 87: 619–623.
20. Jani J.C., Nicolaides K.H. Fetal Surgery for severe congenital diaphragmatic hernia? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39: 7–9.
21. Ruano R., Yoshisaki C.T., Da Silva M.M. i wsp. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39: 20–27.
22. Dangel J., Dębska M., Koleśnik A. i wsp. The first successful fetal aortic balloon valvuloplasty in Poland. *Ginekol. Pol.* 2011; 8: 632–636.
23. Cavalheiro S., Moron A.F., Almodin C.G. i wsp. Fetal hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 2011; 27: 1575–1583.
24. Davis G.H. Fetal Hydrocephalus. *Clin. Perinatol.* 2003; 30: 531–539.
25. Agarwal S.K., Fisk N.M. In utero therapy for lower urinary tract obstruction. *Prenat. Diagn.* 2001; 21: 970–976.
26. Brown C., Morris R.K., Daniels J., Khan K.S., Lilford R.J., Kilby M.D. Effectiveness of percutaneous vesico-amniotic shunting in congenital lower urinary tract obstruction: divergence in prior beliefs among specialist groups. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 152: 25–29.

27. Holmes N., Harrison M.R., Baskin S. Fetal Surgery for Posterior Urethral Valves: Long Term Postnatal Outcomes. *Pediatrics* 2001; 1: 1–7.
28. Koszutski T., Bohosiewicz J. Lower urinary tract obstruction/LUTO/-prenatal intervention and long term outcome. *Archiv. Perinat. Med.* 2011; 1: 41–43.
29. Lissauer D., Morris R.K., Kilby M.D. Fetal urinary tract obstruction. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2007; 12: 464–470.
30. Morris R.K., Kilby M.D. An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: Percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 49: 6–10.
31. Morris R.K., Ruano R., Kilby M.D. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 37: 629–637.
32. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(7): 667–674.
33. Morris R.K., Kilby M.D. Long-term renal and neurodevelopmental outcome in infants with LUTO, with and without fetal intervention. *Early Hum. Dev.* 2011; 87(9): 607–610.
34. Welsh A., Agrawal S., Kumar S., Smith R.P., Fisk N.M. Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. *Prenat. Diagn.* 2003; 23: 1033–1041.
35. Adzick N.S., Thom E.E., Spong C.Y. i wsp. A randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *Eng. J. Med.* 2011; 11: 893–1004.
36. Bebbington M.W., Danzer E., Johnson M.P., Adzick N.S. Open fetal surgery for myelomeningocele. *Prenat. Diagn.* 2011; 31: 689–694.
37. Danzer E., Adzick N.S. Fetal Surgery for Myelomeningocele: Patient Selection, Perioperative Management and Outcomes. *Fetal Diagn. Ther.* 2011; 30: 163–173.
38. Danzer E., Johnson M.P., Adzick N.S. Fetal surgery for myelomeningocele: progress and perspectives. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012; 54: 8–14.
39. Gupta N., Farrell J.A., Rand L., Cauldwell Ch.B., Farmer D. Open fetal surgery for myelomeningocele. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2012; 9: 265–273.
40. Zamłyński J., Olejek A., Bohosiewicz J. i wsp. Kliniczne aspekty chirurgicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu z zespołem Chiari II. *Perinatol. Neonatol. Ginekol.* 2010; 1: 41–47.
41. Liechty K.W. Ex-utero intrapartum therapy. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 34–39.
42. Kuwabara Y., Sawa R., Otsubo Y. i wsp. Intrauterine therapy for the acutely enlarging fetal cyst hygroma. *Fetal Diagn. Ther.* 2003; 19: 191–194.
43. Murabayashi N., Sugiyama T., Kusaka H., Sagawa N. Thoracoamniotic Shunting with Double-Basket Catheters for Fetal Chylothorax in the Second Trimester. *Fetal Diagn. Ther.* 2007; 22: 425–427.
44. Yinon Y., Grisaru-Granovsky S., Chaddha V., Windrim R., Seaward P.G.R. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36: 58–64.
45. Stephenson J.T., Pichakron K.O., Vu L. i wsp. In utero repair of gastroshisis in the sheep (*Ovis aries*) model. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45: 65–69.
46. Ziomek G., Ślawska H., Olejek A., Zamłyński J., Bohosiewicz J. Płód jako pacjent – wewnątrzmaciczne operacje przepukliny oponowo-rdzeniowej w Polsce. *Post. Neonatol.* 2010; 2: 109–116.
47. Koszutski T., Kawalski H., Kudela G., Wróblewska J., Byrka-Owczarek K., Bohosiewicz J.: Babies with myelomeningocele in Poland: parents' attitudes on fetal surgery versus termination of pregnancy *Childs Nerv. Syst.* 2009; 25(2): 207–210.
48. Bohosiewicz J., Koszutski T., Kowalik J., Olejek A., Zamłyński J., Ziomek G. Fetal repair of myelomeningocele In human fetuses. Experience related with 33 cases. *Arch. Perinatal. Med.* 2011; 2: 81–84.
49. Peranteau W.H., Hayashi S., Kim H.B., Shaaban A.F., Flake A.W. In utero Hematopoietic Cell Transplantation. What Are the Important Questions? *Fetal Diagn. Ther.* 2004; 19: 9–12.

W niniejszej pracy cytowane jest jedynie wybrane piśmiennictwo z ostatnich lat. Zainteresowanych szerszą wiedzą na temat diagnostyki i terapii wad płodu odsyłam do publikacji: Walsh W.F., Chescheir N.C., Gillam-Krakauer M., McPheeters M.L., McKoy J.N., Jerome R., Fisher J.A., Meints L., Hartmann K.E. *Maternal-Fetal Surgical Procedures. Technical Brief No. 5 AHRQ Publication No. 10(11)-EHC059-EF* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2011. W tej pracy wymieniono 1131 publikacji.