

P R A C E P O G L Ą D O W E  
*neonatalogia*

# Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione?

## – perspektywa neonatologa. – Część III. Zespół Przetoczenia Między Bliźniętami (Twin to Twin Transfusion Syndrome – TTTS) i Wrodzone Wady Serca (CHD)

Are in-utero interventions justified?  
– perspective of neonatologists. – Part III.  
Twin to Twin Transfusion Syndrome and Congenital Heart Defects

Dąbrowska Katarzyna<sup>1</sup>, Gadzinowski Janusz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Klinika Neonatologii, Łódź, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Neonatologii Akademii Medycznej w Poznaniu, Polska

### Streszczenie

**Wstęp:** TTTS wiktła około 10–15% ciąży bliźniaczych monokosmówkowych. Przy postępowaniu zachowawczym śmiertelność sięga 80–100%. Pierwszy zabieg u płodu z CHD przeprowadzono w roku 1991, ale dopiero ostatnio zyskały one zainteresowanie kardiologów i perinatologów.

**Cel:** Celem naszej pracy była analiza wyników badań dotyczących terapii prenatalnej u pacjentów z zespołem TTTS i CHD oraz ocena, czy w oparciu o nie, uzasadnione jest oferowanie i wykonywanie tych zabiegów.

**Metoda:** Dokonano przeglądu literatury na temat zabiegów wewnątrzmacicznych u płodów z TTTS i CHD ze szczególnym uwzględnieniem badań randomizowanych z grupą kontrolną opublikowanych w Pubmed i bibliotece Cochrane.

**Wyniki:** Meta–analiza w bazie danych Cochrane sugeruje, że laserowa fotokoagulacja naczyń łączących poprawia rokowanie we wszystkich stadiach zaawansowania TTTS. Pełna ocena roli amnioredukcji wymaga dalszych badań. W przypadku CHD dostępne są tylko opisy serii przypadków. Określenie, którzy pacjenci mogliby odnieść korzyści z interwencji, wymaga dalszej oceny w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną.

**Wnioski:** W ciąży powikłanej TTTS interwencje wewnątrzmaciczne poprawiają rokowanie. W przypadku CHD dopiero dalsze intensywne badania być może pozwolą na właściwą ocenę ich roli. Wspólny dla wszystkich zabiegów prenatalnych pozostaje problem braku precyzyjnych kryteriów kwalifikacji pacjentów i wciąż duża liczba powikłań.

### Adres do korespondencji:

Janusz Gadzinowski  
Katedra i Klinika Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
Polska, 60–535 Poznań, ul. Polna 33  
tel./fax.: (61) 659 9270  
e-mail: jgadin@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 16.06.2010  
Zaakceptowano do druku: 22.06.2011

Przedwczesny poród i powikłania wcześniactwa mogą niwelować pozytywne efekty zabiegów wewnątrzmacicznych. W większości przypadków wykonywanie zabiegów wewnątrzmacicznych powinno być ograniczone do wyspecjalizowanych ośrodków, gdzie tego typu zabiegi przeprowadzane są w warunkach prawidłowo kontrolowanego protokołu badań klinicznych.

Słowa kluczowe: **zespół przetoczenia między bliźniętami / amnioredukcja / laserowa fotokoagulacja naczyń / wrodzone wady serca / interwencje wewnątrzmaciczne /**

## Abstract

**Introduction:** TTTS complicates from 10 to 15% of monochorionic diamniotic pregnancies. Expectant management is associated with 80 – 100% mortality. First in-utero intervention in the fetus with CHD was performed in 1991. However, only recently have they attained wider acceptance of cardiologists and perinatologists.

**Objective:** Our main objective was to analyze the studies evaluating prenatal interventions in pregnancies complicated by TTTS or CHD, and to determine whether, given the available data, those interventions are justified.

**Methods:** Pubmed and Cochrane database were searched for all studies related to in-utero interventions in fetuses with TTTS or CHD. Emphasis was placed on randomized controlled trials.

**Results:** Meta-analysis published in Cochrane database concludes that laser photocoagulation of communicating vessels improves outcome in all stages of TTTS. Additional studies are required to elucidate the role of amnioreduction. For interventions in fetuses with CHD published data is limited to the case series. Potentially, selected patients with CHD would benefit from in-utero intervention, but additional studies are required.

**Conclusions:** Prenatal interventions in TTTS improve the outcome. Further studies are required to define their role in patients with CHD. For all procedures selection criteria and indications for interventions need to be clarified. More precise prenatal diagnosis and improvements in the area of fetal monitoring during the procedure might positively impact survival. Preterm birth and premature rupture of membranes remain significant adverse outcomes. Complications associated with prematurity might counteract the positive effect of fetal intervention. Most cases of in-utero interventions should only be performed in specialized centers as a part of a clinical trial protocol.

Key words: **twin to twin transfusion syndrome / amnioreduction / laser photocoagulation congenital heart defects / in-utero interventions /**

## Zespół przetoczenia między bliźniętami (TTTS)

Ciąża bliźniacza występuje z częstością 1 na 90 porodów. W około 30% przypadków mamy do czynienia z bliźniętami monozygotycznymi, a w tej grupie około 2/3 przypadków to tzw. ciąży jednokosmówkowe, w których jedno pojedyncze łożysko z dwoma sznurami pępowinowymi zaopatruje dwa płody. Ocenia się, że połączenia naczyniowe między układami krążenia bliźniąt są obecne w 98% ciąży bliźniaczych monokosmówkowych (tętniczo-tętnicze, żylny-żylny, tętniczo-żylny), ale tylko w 10-15% konsekwencją obecności tych połączeń jest niezrównoważony przepływ między płodami i rozwój Zespołu Przetoczenia Między Bliźniętami (TTTS) [1-3].

Połączenia tętniczo-tętnicze (A-A) i żylny-żylny (V-V) są powierzchowne, łączące bezpośrednio przyczepy sznurów pępowinowych bliźniaków do łożyska i można je stosunkowo łatwo prześledzić na powierzchni łożyska. Przepływ krwi przez te połączenia jest zwykle dwukierunkowy. W przeciwieństwie do nich anastomozy tętniczo-żylny przebiegają zwykle głęboko w płycie łożyska i zaopatrują wspólny dla obu bliźniąt zrazik łożyska, a przepływ krwi jest jednokierunkowy, od dawcy do biorcy. Poверхowne połączenia A-A i V-V wydają się pełnić rolę protekcyjną poprzez zapewnienie zrównoważonego przepływu krwi między bliźniętami. Opisuje się odwrotnie proporcjonalny stosunek między ilością tych połączeń a częstością występowania

zespołu TTTS, a w przypadku już rozwiniętego zespołu TTTS większa liczba powierzchownych połączeń wiąże się z lepszym rokowaniem. W obrazie USG typowe cechy TTTS to obecność wielowodzia i nadmiernie wypełniony pęcherz moczowy u biorcy, małowodzie i słabo wypełniony albo pusty pęcherz moczowy u dawcy i duża różnica wzrostu między bliźniętami.

Często opisywany jest też objaw *stuck twin*, kiedy to dawca z powodu małowodzia jest szczelnie owinięty przez błonę rozdzielającą bliźnięta. W miarę upływu czasu zagęszczenie krwi u biorcy skutkuje wytworzeniem gradientu osmotycznego w stosunku do matczynej części krążenia łożyskowego, co w efekcie prowadzi do dalszego przemieszczenia płynów do krążenia biorcy i pogorszenia wielowodzia i obręzków. Z kolei w krążeniu dawcy w odpowiedzi na spadek ciśnienia krwi i perfuzji dochodzi do aktywacji układu renina – angiotensyna (RAS), czego skutkiem jest wzrost oporów naczyniowych także w naczyniach łożyska i dalsze pogorszenie perfuzji, a w efekcie często zaburzenie wzrostu.

Ponieważ krążenia obu płodów są połączone, mediator układu RAS są transportowane także do biorcy, gdzie przyczyniają się w znacznym stopniu do pogorszenia nadciśnienia i rozwoju zmian o charakterze kardiomiopatii przerostowej, co w konsekwencji może doprowadzić do niewydolności krążenia ze wszystkimi jego konsekwencjami, łącznie z powstaniem obrzęku uogólnionego i zgonem.

Odległą konsekwencją zaburzeń w układzie krążenia może też być obserwowana w tej grupie pacjentów zwiększona częstość występowania niektórych wrodzonych wad serca [4-6]. Z powodu zaburzonej perfuzji narządów dochodzi też do powstania zmian niedokrwiennie-krwotocznych, które w szczególności dotyczą ośrodkowego układu nerwowego [7]. Przy postępowaniu zachowawczym w tym zespole rokowanie jest bardzo złe, a śmiertelność sięga 80-100% [8]. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych, poronienie, przedwczesny poród, obumarcie płodu to główne komplikacje TTTS w okresie prenatalnym, w znacznym stopniu odpowiedzialne za wysoką śmiertelność notowaną w tym zespole. Ponieważ w większości przypadków TTTS ma charakter postępujący, odpowiednio wczesna interwencja w okresie prenatalnym może zapobiec rozwojowi przynajmniej niektórych komplikacji i poprawić rokowanie.

Jednym z istotnych problemów w leczeniu pacjentów z TTTS jest brak precyzyjnego systemu oceny ciężkości zespołu. W większości opublikowanych dotąd badań klinicznych kwalifikacja pacjentów do interwencji, jak również ocena wyników leczenia odbywała się w oparciu o szeroko do niedawna stosowany system oceny zaawansowania TTTS opracowany przez Quintero [9]. Jednakże według oceny niektórych autorów jest on niedoskonały z kilku powodów. Po pierwsze nie daje możliwości przewidzenia kierunku progresji TTTS. Po drugie brak jest korelacji między stopniem zaawansowania w momencie diagnozy a rokowaniem, szczególnie w przypadku bliźniaka biorecy [10, 11].

Ograniczenia systemu Quintero dotyczą w sposób szczególny pacjentów z I i II stopniem zaawansowania. Według ocen niektórych autorów podział na I i II stopień jest być może sztuczny, bo czas trwania obserwacji może decydować o kwalifikacji do pierwszej lub drugiej grupy [12]. Poza tym, co też jest bardzo istotne, w I i II stopniu TTTS tylko parametry oceniające stan bliźniaka dawcy są brane pod uwagę. Stan kliniczny bliźniaka biorecy znajduje odzwierciedlenie dopiero w III i wyższych stopniach zaawansowania TTTS, chociaż jak sugerują wyniki retrospektywnej analizy przypadków TTTS przeprowadzonej przez Michelfelder i wsp., zaburzenia funkcji mięśnia sercowego biorecy o charakterze kardiomiopatii obserwuje się już we wczesnych stadiach zaawansowania zespołu [13]. Biorąc pod uwagę te nowe informacje, Harkness i wsp. zmodyfikowali kryteria systemu Quintero, uzupełniając je o parametry oceniające funkcje mięśnia sercowego i układu krążenia bliźniaka biorecy, czego skutkiem była zmiana kwalifikacji stopnia zaawansowania TTTS z I i II na wyższe stopnie u niektórych pacjentów [14]. Z kolei Rossi i wsp. zaproponowali zupełnie nowy system oceny tzw. *Rossi staging* [15]. W tym nowym systemie stopień zaawansowania TTTS oceniany jest oddzielnie dla dawcy i biorecy wg różnych parametrów.

W chwili obecnej możliwości leczenia zespołu TTTS w okresie prenatalnym to:

- seryjne amnioredukcje i/albo septostomia,
- laserowa fotokoagulacja naczyń łączących (LPC),
- selektywna terminacja bliźniaka z bardziej nasilonymi zmianami.

Zgoda na wykonanie zabiegu selektywnej terminacji jest często decyzją bardzo trudną zarówno w wymiarze religijnym, jak i medycznym. Dlatego zabieg ten proponowany jest rzadko, zwykle w obliczu zagrażającego zgonu wewnątrzmacicznego jednego z bliźniąt oraz w przypadku zespołu odwróconej perfu-

zji tętniczej (TRAP), aby potencjalnie zapobiec wykrwawieniu się zdrowego bliźniaka. W przypadku śmierci jednego z bliźniąt gwałtowna zmiana oporów naczyniowych może bowiem spowodować poważne zaburzenia równowagi hemodynamicznej i przepływ znacznej ilości krwi z krążenia przeżywanego do krążenia umierającego bliźniaka, co z kolei może prowadzić do znacznego stopnia upośledzenia perfuzji narządów (w szczególności OUN, czego skutkiem jest uszkodzenie OUN i rozwój m.in. leukomacacji wielotorbielowatej), a w skrajnych przypadkach zgon [16]. Jedną z głównych uwag krytycznych dotyczących tej metody to fakt, że nawet przy 100% skuteczności przeżywa zaledwie 50% pacjentów. W rzeczywistości przeżywalność jest jeszcze niższa, a ponadto obserwuje się szereg innych komplikacji. Jedną z najpoważniejszych jest zgon wewnątrzmaciczny „zdrowego” płodu nawet w 40% przypadków, jeśli zabieg wykonuje się wcześniej, przed 17. tygodniem ciąży [17].

Istotnym problemem jest też przedwczesne pęknięcie błon płodowych i poród przedwczesny ze wszystkimi konsekwencjami, jakie niesie ze sobą wcześniactwo, włącznie ze zgonem w okresie noworodkowym. Brakuje też jasnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do tych zabiegów, a niektórzy pośrednio kwestionują zasadność tych zabiegów. Crombleholme i inni analizując wyniki randomizowanych, wielośrodkowych badań porównujących skuteczność laserowej fotokoagulacji vs. seryjnej amnioredukcji, zauważyli, że „usunięcie konkurencji” pogarszało rokowanie przeżywanego bliźniaka [18].

Seryjne amnioredukcje są najstarszą metodą stosowaną w leczeniu TTTS. Jednym z celów stosowania tej metody jest poprawa komfortu u matki i zmniejszenie ryzyka przedwczesnego porodu związanego z obecnością wielowodzia, jako że przedwczesny poród jest jednym z ważnych czynników przyczyniających się do wysokiej śmiertelności obserwowanej w tym zespole. Amnioredukcja prowadzi też do normalizacji ciśnienia płynu owodniowego, co z kolei poprawia perfuzję łożyskową [19]. Stosując metodę Dopplera, obserwowano poprawę przepływów mózgowych szczególnie u dawcy [20]. Ryzyko komplikacji przy stosowaniu tej metody ocenia się na około 1,5-3,0%, a najważniejsze z nich to ryzyko wprowadzenia zakażenia, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, zbyt wczesne oddzielenie się łożyska, odwrócenie kierunku przecieku, powstanie zrostów owodniowych, zmiany zakrzepowo-zatorowe [21-23].

Ryzyko powikłań, w szczególności ryzyko przedwczesnego oddzielenia łożyska i ryzyko hipoperfuzji płodu na skutek przesunięcia dużej objętości krwi od łożyska (*placental „steal” phenomenon* – głównie dotyczy to biorecy), wzrasta przy usunięciu dużej ilości płynu owodniowego (dlatego rutynowo nie zaleca się usunięcia więcej niż 5 l jednorazowo) i jeśli zabieg wykonuje się po 24. tygodniu ciąży [24].

Amnioredukcja nie jest z pewnością metodą doskonałą, bo nie usuwa przyczyny rozwoju TTTS. Odsetek pacjentów z poważnymi uszkodzeniami OUN pozostaje niezadowolająco wysoki [25], ale w porównaniu z naturalnym przebiegiem tej choroby znacznie poprawia rokowanie, a współczynnik przeżywalności ocenia się na około 50% (zakres od 37 do 83%) [26].

Odmianą amnioredukcji jest septostomia, czyli wykonanie otworu w błonie rozdzielającej bliźnięta. Saade jako pierwszy zwrócił uwagę, że podczas zabiegu amnioredukcji dochodzi czasem do przypadkowej perforacji błony rozdzielającej i zaproponował zastosowanie tej metody w leczeniu TTTS [27].

Wypełnienie worka owodniowego dawcy po wykonaniu septostomii może, przynajmniej teoretycznie, zmniejszyć ucisk i poprawić przepływ krwi w naczyniach pępowinowych dawcy, szczególnie wtedy gdy mamy do czynienia z welonowym przyczepem sznura pępowinowego, jak to ma często miejsce w zespole TTTS. Dodatkowe ryzyko w przypadku septostomii w porównaniu z zabiegiem amnioredukcji wiąże się z możliwością wytworzenia pseudojednoowodniowej ciąży i zapętlenia się sznurów pępowinowych.

Skuteczność obu metod, seryjnych amnioredukcji i zabiegu septostomii, poddano ocenie w randomizowanych badaniach wielośrodkowych. Badania te jednak zostały przerwane przez komisję nadzorującą przed ukończeniem pełnej rekrutacji pacjentek. Podczas wstępnej analizy po włączeniu około połowy zaplanowanej liczby pacjentek okazało się, że współczynnik przeżycia w obu grupach był prawie identyczny [28].

Pomimo niewątpliwej skuteczności jeśli chodzi o poprawę rokowania w zespole TTTS, seryjne amnioredukcje należy sklasyfikować jako leczenie objawowe, bo nie eliminują one głównej przyczyny rozwoju tego zespołu, czyli nieprawidłowych połączeń naczyniowych między bliźniętami.

Pierwsze próby leczenia przyczynowego TTTS podjęto w latach 90. Najpierw De Lia i wsp. opracowali i opisali metodę laserowej fotokoagulacji naczyń łączących na modelu owcy, a kilka lat później zaczęto stosować tę metodę w leczeniu płodów ludzkich [29]. Najpierw Ville opisał technikę nieselektywnej fotokoagulacji naczyń w ciąży bliźniaczej z zespołem TTTS, a następnie Quintero zaproponował jej modyfikację w postaci selektywnej okluzji tylko tych naczyń łączących, które biorą udział w wymianie krwi między bliźniętami [30, 31]. Pomiar przepływu krwi w krążeniu obu bliźniąt przed zabiegiem i po zabiegu laserowej koagulacji wydają się po pierwsze potwierdzać hipotezę, że nierównoważony przepływ krwi jest jedną z głównych przyczyn odpowiedzialnych za rozwój TTTS, a po drugie świadczą, że koagulacja naczyń koryguje te zaburzenia [32, 33]. Skuteczność obu metod, czyli seryjnych amnioredukcji i laserowej fotokoagulacji naczyń, w leczeniu TTTS poddano ocenie i porównano w kilku randomizowanych badaniach przeprowadzonych w Europie i USA. Analiza wyników badań przeprowadzonych w USA wykazała brak różnicy między grupami przy porównaniu liczby pacjentów przeżywających do 30. doby życia. Niestety badania te zostały przerwane przedwcześnie z powodu wolniejszej niż się spodziewano rekrutacji, w związku z czym należy być ostrożnym przy wysnuwaniu wniosków na ich podstawie [18].

Badania europejskie przeprowadzone w ramach programu Eurofetus wykazały, że zabieg laserowej fotokoagulacji wykonany przed 26. tygodniem ciąży daje nieco lepsze wyniki niż seryjne amnioredukcje (przeżycie okresu noworodkowego przez przynajmniej 1 bliźniaka w 76% przypadków po LPC vs. 56% po zastosowaniu seryjnych amnioredukcji). Co istotne, w grupie leczonej metodą laserowej fotokoagulacji stwierdzano znacząco mniejszą liczbę przypadków poważnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [34]. Lenclen i wsp. porównali grupę pacjentów z ciążą bliźniaczą powikłaną wystąpieniem zespołu TTTS leczonych metodą seryjnych amnioredukcji albo laserowej fotokoagulacji naczyń, z grupą bliźniąt z ciążą dwuowodniowych, dwukosmówkowych. Okazało się, że śmiertelność i liczba powikłań były znacznie wyższe w grupie pacjentów leczonych metodą seryjnych amnioredukcji w porównaniu zarówno z gru-

pą bliźniąt z ciążą dwuowodniowych i dwukosmówkowych, jak i z grupą pacjentów z TTTS poddanych zabiegowi laserowej fotokoagulacji. Natomiast nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą bliźniąt dwuowodniowych i dwukosmówkowych a grupą leczoną metodą LPC, co oznacza, że laserowa obliteracja naczyń przekształca ciążę jednokosmówkową w dwukosmówkową [35]. Obserwacje te wydają się potwierdzać też inne doniesienia włącznie z analizą dostępnych publikacji na temat leczenia TTTS w bazie danych Cochrane, gdzie stwierdzono, że LPC wydaje się być skuteczną metodą leczenia i może być stosowana we wszystkich stadiach zaawansowania tego zespołu [36, 37]. Efekt terapeutyczny amnioredukcji wydaje się być odwrotnie proporcjonalny do stopnia zaawansowania TTTS [38].

W przypadku mniej zaawansowanego TTTS seryjne amnioredukcje mogą być niemal równie skuteczne jak LPC. Technicznie zabieg amnioredukcji jest znacznie mniej skomplikowany, wymaga mniejszych umiejętności i doświadczenia, a także niesie ze sobą mniejsze ryzyko dodatkowych komplikacji. Seryjne amnioredukcje mogłyby być zastosowane jako wstępna metoda, zakładając oczywiście, że przebieg ciąży jest odpowiednio często monitorowany za pomocą USG i ECHO płodu, a przy braku efektów leczniczych czy progresji zespołu, matka może być przetransportowana do ośrodka wyspecjalizowanego w wykonywaniu LPC. Pamiętać bowiem należy, że nie we wszystkich przypadkach TTTS stan płodów ulega pogorszeniu. Jak to wykazali Luks i wsp., odpowiednio ścisły nadzór pozwolił na uniknięcie jakiegokolwiek interwencji chirurgicznej w około 50% przypadków TTTS [39].

Z drugiej strony zbyt późna interwencja może skutkować nieodwracalnym uszkodzeniem narządów, w szczególności OUN i układu krążenia. Niektóre wrodzone wady serca takie jak defekt w przegrodzie przedsionkowej, stenoza płucna czy kardiomiopatia występują znacznie częściej u noworodków urodzonych z ciążą powikłaną TTTS. Ponieważ zaburzenia hemodynamiczne dotyczące kierunku i objętości przepływającej krwi w dużych naczyniach i komorach serca wymienia się jako jedną z przyczyn powstania niektórych wrodzonych wad serca, zabieg LPC korygujący te zaburzenia, przynajmniej teoretycznie, powinien skutkować zmniejszeniem częstości występowania wad serca w tej populacji pacjentów. Jednakże wstępna analiza wyników leczenia metodą LPC tych oczekiwań nie potwierdza, być może dlatego, że zabiegi były wykonane zbyt późno, gdy zmiany były już nieodwracalne [5].

Podsumowując, na chwilę obecną wydaje się, że leczenie TTTS nie budzi większych kontrowersji, jest powszechnie akceptowane i w sposób znaczący poprawiło rokowanie pacjentów. Według klas rekomendacji należy je zaliczyć do kategorii A, ponieważ istnieją silne dowody naukowe przemawiające za ich zastosowaniem w praktyce klinicznej. Oczywiście technika może i powinna być doskonała, aby uzyskać dalszą redukcję śmiertelności i zmniejszyć częstość występowania poważnych komplikacji takich jak IUGR, obumarcie płodu, nawracający TTTS, transfuzja płodowo-płodowa bez cech TTTS, PROM (obecnie około 28%), poważne uszkodzenia OUN [40, 41]. Modyfikacja LPC zaproponowana przez Quintero, tzw. sekwencyjna koagulacja – najpierw koaguluje się połączenie tętniczo-żylnie biegnące od dawcy do biorecy, potem tętniczo-żylnie od biorecy do dawcy, a na końcu połączenia tętniczo-tętnicze i żylny-żylny – wydaje się poprawić rokowanie szczególnie dawcy [42].

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa. – Część III. (TTTS i CHD).

Metoda opisana przez Lerullo i wsp. pozwala na znaczne skrócenie czasu wykonywania zabiegu, co z kolei może się przełożyć na redukcję niektórych komplikacji związanych z tym zabiegiem [43].

Ponieważ wydaje się, że skuteczność LPC pozostaje w bezpośrednim związku z liczbą wykonanych zabiegów w danym ośrodku i poprawia się w miarę nabywania doświadczenia przez zespół operujący, na chwilę obecną wydaje się uzasadnione postawienie tezy, że zabiegi te powinny być wykonywane tylko w ośrodkach referencyjnych wyspecjalizowanych w terapii płodu, wykonujących dużą liczbę tych zabiegów w ciągu roku [44].

## Wrodzone wady serca

Około 50 dnia w okresie embriogenezy serce płodu ludzkiego z punktu widzenia rozwoju morfologicznego jest w pełni uformowane. W tym też okresie, na skutek zaburzenia procesów odpowiedzialnych za rozwój struktur serca, dochodzi do powstania wad strukturalnych serca, które z wyjątkiem małych ubytków przegrodowych są zwykle nieodwracalne. Zaburzony przepływ krwi na skutek obecności wad strukturalnych powoduje dalszą przebudowę zastawek, komór i dużych naczyń, co skutkuje progresją wady i dalszym uszkodzeniem zarówno mięśnia sercowego, jak i płuc. W skrajnych przypadkach mamy do czynienia z tak znaczącym uszkodzeniem komór serca i/albo dużych naczyń, że tzw. dwukomorowa korekcja wady po urodzeniu nie jest możliwa. Dotyczy to przede wszystkim wad serca z krytyczną stenozą aortalną czy stenozą płucną, gdzie często obserwuje się postępującą hipoplazję komory serca pompującej krew przez zwężoną zastawkę. Konsekwencją tego jest konieczność całkowitej eliminacji tej komory z krążenia przy próbie korekcji wady po urodzeniu (zabieg Norwooda).

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za uszkodzenie komory serca jest upośledzona perfuzja naczyń wieńcowych zaopatrujących mięsień sercowy. W krytycznej stenozie aortalnej i zespole hipoplazji lewego serca naczynia wieńcowe są perfundowane przez wsteczny strumień relatywnie odtlenowanej krwi z przewodu tętniczego, a wysokie ciśnienie w komorze powoduje dalszą redukcję przepływu krwi w naczyniach wieńcowych. Konsekwencją zaburzonej perfuzji mięśnia sercowego jest postępujące zwłóknienie sprężyste wsierdza (*Endocardial Fibroelastosis*) i dalsze upośledzenie funkcji komory.

Zaburzony przepływ krwi towarzyszący niektórym wadom serca ma też znaczący wpływ na rozwój naczyń krążenia płucnego. Przy podwyższonym ciśnieniu w lewym przedsionku z powodu wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego w krytycznej stenozie aortalnej czy restrykcyjnego/zamkniętego otworu owalnego w przebiegu zespołu hipoplazji lewego serca albo transpozycji

wielkich pni tętniczych dochodzi do odwrócenia przepływu w żyłach płucnych, co skutkuje tzw. arterializacją żył płucnych (wzrost ilości mięśni gładkich w ścianie naczyń, zwiększenie liczby naczyń) i wzrostem oporów płucnych, a także nieprawidłową budową systemu naczyń limfatycznych w płucach.

Dodatkowo u płodów z zespołem hipoplazji lewego serca i wsteczną perfuzją łuku aorty (z przewodu tętniczego) obserwuje się często zaburzony przepływ w naczyniach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) sugerujący nieprawidłową autoregulację. To może tłumaczyć wysoki współczynnik zaburzeń neurologicznych i zmian patologicznych w OUN obserwowany u tych pacjentów. Co ciekawe zmiany często dotyczą istoty białej i przypominają te obserwowane u noworodków urodzonych przedwcześnie [45].

Opisane wyżej problemy dotyczą tylko niewielkiej grupy pacjentów z wrodzonymi wadami serca, ponieważ w przeważającej większości przypadków współczynnik umieralności nie przekracza 5%, a i jakość życia po zabiegu operacyjnym jest zadowalająca. Według dzisiejszego stanu wiedzy potencjalni kandydaci do zabiegów wewnątrzmacicznych to przede wszystkim pacjenci z zespołem hipoplazji lewego serca i restrykcyjnym/zamkniętym otworem owalnym (u 22% płodów z HLHS stwierdza się restrykcyjny przepływ przez otwór owalny, a u 6% jest on zupełnie zamknięty). Ta grupa pacjentów ma znacznie wyższy współczynnik umieralności w porównaniu z pacjentami, u których obserwuje się nierestykcyjną komunikację między przedsionkami (30-50% vs 5%), a za jedną z głównych przyczyn uważa się uszkodzenie naczyń płucnych [46, 47].

W tabeli I zestawione są opublikowane dotąd wyniki wewnątrzmacicznych zabiegów septostomii [48, 49]. Wstępna ocena wydaje się wskazywać, że u części pacjentów zabieg ten może poprawić rokowanie, ale ponad połowa pacjentów wymaga wykonania septostomii w trybie pilnym tuż po urodzeniu, pomimo skutecznie przeprowadzonego zabiegu wewnątrzmacicznego.

Kolejną grupą, u której wykonanie zabiegu w okresie prenatalnym może potencjalnie zmienić naturalny przebieg choroby, stanowią pacjenci z krytyczną stenozą aortalną. Według niektórych badaczy wykonanie walwuloplastyki w okresie prenatalnym może zahamować progresję stenozy, zapobiec rozwojowi hipoplazji lewego serca i potencjalnie umożliwić tzw. dwukomorową korekcję wady po urodzeniu.

W roku 1991 Maxwell jako pierwszy przeprowadził i opisał zabieg wewnątrzmacicznej walwuloplastyki zastawki aortalnej u dwóch pacjentów [50]. Niestety w obu przypadkach doszło do zgonu pacjentów. Pierwszy zabieg zakończył się niepowodzeniem. Z powodu bradykardii zabieg został przerwany. Zgon płodu stwierdzono w ciągu 24 godzin po zabiegu.

Tabela I. Wyniki wewnątrzmacicznych zabiegów septostomii.

Autorzy	Liczba pacjentów	Wiek płodowy (tygodnie)	Sukces tech.	Zgon podczas/bezpośrednio po zabiegu	Zgon w okresie now.	Przeżyło Norwood	Septostomia Po urodzeniu
Quintero et al., 2005 [48]	1	30	1	0	0	0	0
Marshall et al., 2008 [49]	21	23-34	19	2	0	19	12

U drugiego pacjenta zabieg zakończył się sukcesem technicznym, ale pacjent zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej w 28. dniu życia. Pierwszy pacjent, który przeżył okres noworodkowy po zabiegu wewnątrzmacicznej walwuloplastyki zastawki aortalnej został opisany przez Allan i wsp. [51]. Zabieg został przeprowadzony w 33. tygodniu ciąży. Dziewczynka urodziła się bez komplikacji w 38. tygodniu ciąży i obecnie ma dwie funkcjonujące komory serca. Od tego czasu opublikowano kilka serii przypadków [52, 53].

W tabeli II przedstawiono zbiorcze wyniki tych zabiegów. U około 1/3 pacjentów przeprowadzono zabieg dwukomorowej rekonstrukcji w okresie prenatalnym. Wydaje się, że wraz z nabywaniem doświadczenia poprawiają się też wyniki leczenia. Problemem, tak jak i w przypadku innych zabiegów prenatalnych, pozostaje właściwa kwalifikacja pacjentów do zabiegu. Kryteria zaproponowane przez Mäkilä i wsp. są interesujące, ale z pewnością wymagają dalszej weryfikacji i oceny [54].

W przypadku pacjentów z krytyczną stenozą tętnicy płucnej interwencja wewnątrzmaciczna miałaby zapobiec albo zahamować proces rozwoju hipoplazji prawego serca i pozwolić na optymalizację funkcji zarówno prawej, jak i lewej komory w przypadku obecności ciężkiej niewydolności zastawki trójdzielnej i/ albo obrzęku uogólnionego [55].

Jak ilustruje tabela III, technicznie zabieg był możliwy do wykonania we wszystkich opublikowanych dotąd przypadkach [56-58]. Jednakże ze względu na małą liczbę pacjentów poddanych tym zabiegom, na chwilę obecną nie jest możliwa właściwa ocena, czy interwencje wewnątrzmaciczne w tej grupie pacjentów w sposób istotny poprawiają rokowanie.

Elektrostymulacja we wrodzonym bloku serca to kolejny obszar, w którym interwencja przed urodzeniem może znacznie poprawić rokowanie. Pierwszy taki zabieg przeprowadzono w roku 1986. Zakończył się on technicznym sukcesem, ale pacjent niestety zmarł, prawdopodobnie z powodu ciężkiego, nieodwracalnego obrzęku uogólnionego.

Wydaje się, że podobnie jak w przypadku zabiegów wewnątrzmacicznych u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową kardiologiczne interwencje wewnątrzmaciczne mogą być szansą na poprawę rokowania w wybranej grupie pacjentów z wrodzonymi wadami serca [59]. Problemem pozostaje jednak zarówno właściwa kwalifikacja pacjentów, jak i określenie optymalnego czasu wykonania zabiegu i tylko lepsze poznanie patomechanizmów odpowiedzialnych za powstanie i progresję wad serca pozwolą na ich rozwiązanie [60, 61].

Dalszej oceny wymagają też pewne techniczne aspekty zabiegu, jak rodzaj znieczulenia u matki i płodu, laparotomia vs zabieg endoskopowy, rodzaj stosowanych instrumentów [62]. Oczywiście pozostaje też problem, który dotyczy wszystkich zabiegów wewnątrzmacicznych, czyli przedwczesny poród i przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego [63].

Stosując klasy rekomendacji oparte na gradacji siły dowodów naukowych zabieg wewnątrzmacicznej korekcji wrodzonych wad serca należy zaliczyć do kategorii C. Dowody przemawiające za ich stosowaniem w praktyce klinicznej są mało oczywiste. Dzisiaj, próby wewnątrzmacicznej korekcji wyselekcjonowanej grupy wrodzonych wad serca powinny być kontynuowane w warunkach kontrolowanego eksperymentu i w wyspecjalizowanych ośrodkach [63, 64]. Najlepszą metodą oceny skuteczności tego sposobu postępowania byłoby przeprowadzenie randomizowanych badań wieloośrodkowych.

Tabela II. Wyniki wewnątrzmacicznych zabiegów walwuloplastyki zastawki aortalnej.

Autorzy	Liczba pacjentów	Wiek płodowy (tygodnie)	Sukces tech.	Zgon podczas/ bezpośrednio po zabiegu	Zgon w okresie now.	Przeżyło okres now.	Dwukomorowa korekcja po urodzeniu
Maxwell et al., 1991 [50]	2	28-33	1	1	1	0	0
Kohl et al., 2000 [53]	12	27-33	7	4	6	2	1
Tworetzky et al., 2004 [52]	20	20-29	14	4	1	15	5

Tabela III. Wyniki wewnątrzmacicznych zabiegów walwuloplastyki zastawki tętnicy płucnej.

Autorzy	Liczba pacjentów	Wiek płodowy (tygodnie)	Sukces tech.	Zgon podczas/ bezpośrednio po zabiegu	Zgon w okresie now.	Przeżyło okres now.	Dwukomorowa korekcja po urodzeniu
Tulzer et al., 2002 [56]	2	28-30	2	0	0	2	2
Arzt et al., 2003 [57]	1	26	1	0	0	1	1
Galindo et al., 2006 [58]	1	25	1	0	0	1	1

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa. – Część III. (TTTS i CHD).

## Wnioski i podsumowanie

W oparciu o dostępną literaturę można stwierdzić, że wewnątrzmaciczne interwencje w zespole TTTS poprawiają rokowanie pacjentów. Laserowa koagulacja naczyń łączących jest skuteczna we wszystkich stadiach zaawansowania choroby. Amnioredukcja i jej skuteczność wymaga dalszej bardziej szczegółowej oceny. Doświadczenia w zakresie interwencji prenatalnych w przypadku złożonych wrodzonych wad serca są jeszcze niewielkie, chociaż wstępne wyniki zdają się sugerować, że istnieje grupa pacjentów, dla których te zabiegi będą szansą na poprawę bardzo złego rokowania. Badania nad patofizjologią i naturalnym ich przebiegiem powinny być kontynuowane. Zanim staną się standardem postępowania, powinny być poddane ocenie w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną.

W odniesieniu do wszystkich interwencji wewnątrzmacicznych jako grupy można zaryzykować twierdzenie, że w wielu przypadkach nie do końca uzasadnione jest ich wykonywanie poza protokołem dobrze kontrolowanych badań klinicznych. Główne zastrzeżenia dotyczą przede wszystkim braku jasnych kryteriów kwalifikacji pacjentów i ciągle jeszcze wysokiego ryzyka powikłań zarówno u matki, jak i płodu. Ocenia się, że u około 21% płodów poddanych zabiegom wewnątrzmacicznym dochodzi do różnego stopnia uszkodzenia OUN, prawdopodobnie z powodu często obserwowanych podczas zabiegów zaburzeń hemodynamicznych [65].

Jak stwierdził jeden z pionierów zabiegów wewnątrzmacicznych Michael Harrison: „...ponieważ bardziej inwazyjne zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne obciążone są dużym ryzykiem, koniecznym jest nabycie ogromnego doświadczenia zarówno w warunkach laboratoryjnych, jak i klinicznych, zanim ustali się, które z nich są bezpieczne i możliwe do wykonania. Do tego czasu powinniśmy wszyscy zachować zdrowe podejście sceptyczne do leczenia płodu”.

Według Harrisona spełnione muszą być cztery podstawowe kryteria, aby można było uzasadnić wykonywanie zabiegu wewnątrzmacicznego:

1. Naturalny przebieg choroby, jak również patofizjologia objawów jest dobrze poznana.
2. Diagnostyka prenatalna jest precyzyjna, czyli nie tylko umożliwia wykluczenie obecności dodatkowych wad, ale pozwala na selekcję pacjentów, których prognoza jest na tyle zła, że uzasadnia interwencję wewnątrzmaciczną.
3. Skuteczność interwencji wewnątrzmacicznej została potwierdzona w warunkach laboratoryjnych na modelu zwierzęcym.
4. Ryzyko dla matki jest niskie [66].

Nadal prawdziwe jest stwierdzenie, iż dla większości wad wrodzonych optymalną jest korekcja po urodzeniu. Jedynie wady anatomiczne, które zaburzają prawidłowy rozwój płodu, a ich korekcja pozwoliłaby na normalny rozwój, powinny być rozważane do interwencji wewnątrzmacicznej.

## Piśmiennictwo

1. van Gemert M, Umur A, Tijssen J, Ross M. Twin-twin transfusion syndrome: etiology, severity and rational management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001, 13, 193-206.
2. Denbow M, Cox P, Taylor M, [et al.]. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182, 417-426.
3. Sebire N, Souka A, Skentou H, [et al.]. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2000, 15, 2008-2010.
4. Lopriore E, Bokenkamp R, Rijlaarsdam M, [et al.]. Congenital heart disease in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Congenit Heart Dis.* 2007, 2, 38-43.
5. Herberg U, Gross W, Bartmann P, [et al.]. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart.* 2006, 92, 95-100.
6. Karatz A, Wolfenden J, Taylor M, [et al.]. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart.* 2002, 88, 271-277.
7. Adegbite A, Castille S, Ward S, bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190, 156-163.
8. De Lia J. Surgery of the placenta and umbilical cord. *Clin Obstet Gynecol.* 1996, 39, 607-625.
9. Quintero R, Morales W, Allen M, [et al.]. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999, 19, 550-555.
10. Taylor M, Govender L, Jolly M, [et al.]. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002, 100, 1257-1265.
11. Shah A, Border W, Crombleholme T, Michelfelder E. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008, 21, 1105-1108.
12. Yamamoto M, Essaoui M, Nasr B, [et al.]. Three-dimensional sonographic assessment of fetal urine production before and after laser surgery in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 972-976.
13. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, [et al.]. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 965-971.
14. Harkness U, Crombleholme T. Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Semin Perinatol.* 2005, 29, 296-304.
15. Rossi A, D'Addario V. The Efficacy of quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2009, 26, 537- 544.
16. Fusi L, McParland P, Fisk N, [et al.]. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol.* 1991, 78, 517-520.
17. Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG.* 2005, 112, 1344-1348.
18. Crombleholme T, Shera D, Lee H, [et al.]. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 396.e1- 9.
19. Bruner J, Crean D. Equalization of amniotic fluid volumes after decompression amniocentesis for treatment of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther.* 1999, 14, 80-85.
20. Mari G, Wasserstrum N, Kirshon B. Reduction in the middle cerebral artery pulsatility index after decompression of polyhydramnios in twin gestation. *Am J Perinatol.* 1992, 9, 381-384.
21. Hubinont C, Bernard P, Pirot N, [et al.]. Twin-to-twin transfusion syndrome: treatment by amniodrainage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000, 92, 141-144.
22. Leung W, Jouannic J, Hyett J, [et al.]. Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 23, 154-158.
23. Morine M, Maeda K, Suto M, [et al.]. Intrauterine hemodynamic change in TTTS: the alterations in the inferior vena cava waveform in the donor fetus. *Prenat Diagn.* 2005, 25, 1234-1238.
24. Rodeck C, Weisz B, Peebles D, launiaux E. Hypothesis: the placental 'steal' phenomenon - a possible hazard of amnioreduction. *Fetal Diagn Ther.* 2006, 21, 302-306.
25. Frusca T, Soregaroli M, Fichera A, [et al.]. Pregnancies complicated by Twin-Twin transfusion syndrome: outcome and long-term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 107, 145-150.
26. Szafflik K, Borowski D, Wilczynski J, [et al.]. Serial amniocentesis in TTTS. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 819-823.
27. Saade G, Belfort M, Berry D, [et al.]. Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther.* 1998, 13, 86-93.
28. Moise K Jr, Dorman K, Lamvu G, [et al.]. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193, 701-707.
29. DeLia J, Rogers J, Dixon J. Treatment of placental vasculature with a neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser via fetoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985, 151, 1126-1127.
30. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 1995, 332, 224-227.
31. Quintero R, Morales W, Mendoza G, [et al.]. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv.* 1998, 53, 97-103.
32. Ishii K, Chmait R, Martinez J, [et al.]. Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 24, 164-168.
33. Yamamoto M, Nasr B, Ortqvist L, [et al.]. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 29, 317-320.


34. Senat M, Deprest J, Boulvain M, [et al.]. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004, 351, 136-144.
35. Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, [et al.]. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 196, 450. e1-7.
36. Hecher K, Plath H, Bregenger T, [et al.]. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180, 717-724.
37. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007, 20, 589-597.
38. Quintero R, Dickinson J, Morales W, [et al.]. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 188, 1333-1340.
39. Luks F, Carr S, Plevyak M, [et al.]. Limited prognostic value of a staging system for twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2004, 19, 301-304.
40. Robyr R, Lewi L, Salomon L, [et al.]. Prevalence and management of late fetal complications following successful laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 796-803.
41. Caviocchioni O, Yamamoto M, Robyr R, [et al.]. Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG.* 2006, 113, 590-594.
42. Quintero R, Ishii K, Chmait R, [et al.]. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007, 20, 763-768.
43. Ierullo A, Papageorgiou A, Bhide A, [et al.]. Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator. *BJOG.* 2007, 114:689-693.
44. Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, [et al.]. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000, 92, 135-139.
45. Miller S, McQuillen P, Hamrick S, [et al.]. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007, 357, 1928-1938.
46. Vlahos A, Lock J, McElhinney D, van der Velde. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation.* 2004, 109, 2326-2330.
47. Vida V, Bacha E, Larrazabal A, [et al.]. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: surgical experience from a single center. *Ann Thorac Surg.* 2007, 84, 581-585; discussion 586.
48. Quintero R, Huhta J, Suh E, [et al.]. In utero cardiac fetal surgery: laser atrial septotomy in the treatment of hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193, 1424-1428.
49. Marshall A, Levine J, Morash D, [et al.]. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn.* 2008, 28, 1023-1028.
50. Maxwell D, Allan L, Tynan M. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J.* 1991, 65, 256-258.
51. Allan L, Maxwell D, Carminati M, Tynan M. Survival after fetal aortic balloon valvoplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995, 5, 90-91.
52. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings R, [et al.]. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation.* 2004, 110, 2125-2131.
53. Kohl T, Sharland G, Allan L, [et al.]. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 2000, 85, 1230-1233.
54. Makikallio K, McElhinney D, Levine J, [et al.]. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation.* 2006, 113, 1401-1405.
55. Salvin J, McElhinney D, Colan S, [et al.]. Fetal tricuspid valve size and growth as predictors of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatrics.* 2006, 118, e415-420.
56. Tulzer G, Arzt W, Franklin R, [et al.]. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet.* 2002, 360, 1567-1568.
57. Arzt W, Tulzer G, Aigner M, [et al.]. Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 21, 186-188.
58. Galindo A, Gutierrez-Larraya F, Velasco J, de la Fuente P. Pulmonary balloon valvuloplasty in a fetus with critical pulmonary stenosis/atresia with intact ventricular septum and heart failure. *Fetal Diagn Ther.* 2006, 21, 100-104.
59. Gardiner H. Progression of fetal heart disease and rationale for fetal intracardiac interventions. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005, 10, 578-585.
60. Wiecek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, [et al.]. Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 31, 284-288.
61. Tworetzky W, del Nido P, Powell A, [et al.]. Usefulness of magnetic resonance imaging of left ventricular endocardial fibroelastosis in infants after fetal intervention for aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2005, 96, 1568-1570.
62. Wilkins-Haug L, Tworetzky W, Benson C, [et al.]. Factors affecting technical success of fetal aortic valve dilation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006, 28, 47-52.
63. Pavlovic M, Acharya G, Huhta J. Controversies of fetal cardiac intervention. *Early Hum Dev.* 2008, 84, 149-153.
64. Matsui H, Gardiner H. Fetal intervention for cardiac disease: the cutting edge of perinatal care. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007, 12, 482-489.
65. Rychik J, Tian Z, Cohen M, [et al.]. Acute cardiovascular effects of fetal surgery in the human. *Circulation.* 2004, 110, 1549-1556.
66. Bullard K, Harrison M. Before the horse is out of the barn: fetal surgery for hydrops. *Semin Perinatol.* 1995, 19, 462-473.

KOMUNIKAT

## Konferencje naukowo - szkoleniowe

# UNIwersytet ZDROWIA Kobiety

Kobieta współczesna -  
blaski i cienie



---

### „UM w Poznaniu” „Ginekologia Polska”

---

<p><b>Lekarze</b></p> <p>30 września 2011 – Olsztyn 5 listopada 2011 – Zamość 2 grudnia 2011 – Zielona Góra 3 grudnia 2011 – Poznań</p>	<p><b>Pielęgniarki i Położne</b></p> <p>16 września 2011 – Warszawa 30 września 2011 – Olsztyn 4 listopada 2011 – Lublin 5 listopada 2011 – Zamość 2 grudnia 2011 – Zielona Góra 3 grudnia 2011 – Poznań</p>
---	--

---

<p><b>Proponowana tematyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antykoncepcja hormonalna</li> <li>• diagnostyka i terapia niepłodności</li> <li>• kwasy tłuszczowe – rola w organizmie</li> <li>• korzyści i niebezpieczeństwa stosowania witamin</li> <li>• otyłość a ciąża</li> <li>• HPV a ciąża</li> <li>• heparyny drobnocząsteczkowe w położnictwie i ginekologii</li> <li>• probiotyki w leczeniu zakażeń</li> <li>• kolposkopia w rozpoznawaniu stanów przedrakowych i raka szyjki macicy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• testy DNA HPV, mRNA HPV – komu i kiedy zalecać wykonanie</li> <li>• świąd sromu – diagnostyka i leczenie</li> <li>• hormonalna terapia zastępcza (HTZ)</li> <li>• HSV – rozpoznanie, leczenie</li> <li>• nietrzymanie moczu u kobiet</li> <li>• prowadzenie porodu po cięciu cesarskim</li> <li>• dystocja barkowa</li> <li>• usg w ginekologii i położnictwie</li> <li>• prawo cywilne w praktyce lekarskiej</li> </ul>
---	---

---

<p><b>Pacjentki</b></p> <p>16 września 2011 – Warszawa 30 września 2011 – Olsztyn 4 listopada 2011 – Lublin 5 listopada 2011 – Zamość 2 grudnia 2011 – Zielona Góra 3 grudnia 2011 – Poznań</p>	<p><b>Dla pacjentek proponujemy wykłady z zakresu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antykoncepcja</li> <li>• profilaktyka i infekcje narządów płciowych</li> <li>• niepłodność</li> <li>• Klimakterium, osteoporoza</li> <li>• opieka nad noworodkiem /niemowlęciem</li> <li>• profilaktyka nowotworowa</li> </ul>
---	--

---

Zgłoszenia i informacje:  
[www.uniwersytetzdrowiakobiety.pl](http://www.uniwersytetzdrowiakobiety.pl)  
[konferencjeuzk@dranel.pl](mailto:konferencjeuzk@dranel.pl)

**Dranel Sp. Jawna**  
 Pelikanów 47/49  
 02-843 Warszawa  
 tel. : +48 22 894 41 94; fax : +48 22 894 41 58