

ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLI
2011
SUPPLEMENT 5

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Małgorzata Świątkowska-Freund

**Zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami
– nowa klasyfikacja oraz własna modyfikacja
techniki leczenia fetoskopowego**

*Twin to twin transfusion syndrome
– new staging and own modification
of fetoscopic treatment*

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Preis, prof. GUMed

GDAŃSK 2011

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowyrza
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Józefa de Laval, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmieć, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Spis treści

Wykaz skrótów	7
1. Wstęp	9
1.1. Wprowadzenie	9
1.2. Mechanizmy powstawania ciąży bliźniaczych	9
1.3. Diagnostyka ultrasonograficzna ciąży bliźniaczej	11
1.4. Powikłania ciąży bliźniaczej	12
1.5. Powikłania specyficzne dla ciąży jednokosmówkowej	13
1.5.1. Bliźnięta nierozdzielone	13
1.5.2. Kolizja pępowinowa	14
1.5.3. Zespół odwróconej perfuzji naczyń pępowiny	15
1.5.4. Selektywne wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu ..	17
1.5.5. Zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami	18
1.5.5.1. Zespół przetoczenia krwi po obumarciu jednego z bliźniąt	19
1.5.5.2. Okołoporodowy ostry zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami	19
1.5.5.3. Zespół anemii-policytemii	20
1.5.5.4. Ciężki zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami ..	20
1.5.6. Ciężki zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami	21
1.5.6.1. Patofizjologia	21
1.5.6.2. Objawy kliniczne i diagnostyka	23
1.5.6.3. Klasyfikacja	25
1.5.6.4. Leczenie	27
1.6. Podsumowanie	32
2. Cel pracy	33
3. Materiał i metody	34
3.1. Grupa badania	34
3.2. Wykonywane badania i procedury	34
3.3. Ocena wyników leczenia	37
3.4. Metody opracowania statystycznego	38
4. Wyniki	39
4.1. Charakterystyka grupy badanej	39
4.2. Wyniki badania ultrasonograficznego przed zabiegiem	42

4.3. Przebieg zabiegu	44
4.4. Przebieg pooperacyjny	45
4.4.1. Czynność skurczowa, poronienie lub poród przedwczesny	45
4.4.2. PROM	46
4.4.3. Obumarcie płodu	47
4.4.4. Cofanie się zmian w obrazie ultrasonograficznym	48
4.4.5. Czas trwania ciąży	49
4.4.6. Żywe urodzenia i zgony noworodków	50
4.4.7. Mózgowe porażenie dziecięce i inne powikłania u dzieci	50
4.5. Uwarunkowania wyników leczenia	52
4.5.1. PROM	52
4.5.2. Obumarcie płodu	54
4.5.3. Czas powrotu do normy objętości płynu owodniowego	57
4.5.4. Pojawienie się pęcherza moczowego dawcy	59
4.5.5. Cofanie się zaburzeń krążenia	60
4.5.6. Czas trwania ciąży	61
4.5.7. Czas upływający od zabiegu do porodu	63
4.5.8. Żywe urodzenia	64
4.5.9. Masa urodzeniowa	70
4.5.10. Przeżycie do końca okresu noworodkowego	74
4.5.11. Mózgowe porażenie dziecięce	80
4.6. Wpływ miejsca koagulacji na wyniki leczenia	83
4.7. Nowa klasyfikacja	84
5. Dyskusja	89
5.1. Charakterystyka badanej grupy	89
5.2. Przebieg zabiegu	90
5.3. Przebieg pooperacyjny	90
5.4. Wyniki leczenia	92
5.5. Uwarunkowania wyników leczenia	94
5.6. Wpływ punktacji TZ-ZT na wyniki leczenia	97
5.7. Wpływ miejsca koagulacji na wyniki leczenia	98
5.8. Nowa klasyfikacja	99
6. Wnioski	101
7. Streszczenie	102
8. Summary	104
9. Piśmiennictwo	105

1. Wykaz skrótów

AC	– <i>Abdominal Circumference</i> (obwód brzuszka)
AREDF	– <i>Absent or Reversed End Diastolic Flow</i> (brak lub wsteczny przepływ rozkurczowy w tętnicy pępowinowej)
BDP	– <i>BiParietal Diameter</i> (wymiar dwuciemienny)
CAD	– <i>Critically Abnormal Doppler</i> (skrajnie nierawidłowy wynik badania dopplerowskiego)
CRL	– <i>Crown-Rump Length</i> (długość ciemieniowo-siedzeniowa)
DiDi	– <i>Dichorionic Diamniotic</i> (DK DO – dwukosmówkowa dwuowodniowa)
DCDA	– <i>DiChorionic DiAmniotic</i> (DK DO)
DK DO	– dwukosmówkowa dwuowodniowa
DZ	– dwuzygotyczna
EFW	– <i>Estimated Fetal Weight</i> (szacowana masa płodu)
FL	– <i>Femur Length</i> (długość kości udowej)
IUGR	– <i>IntraUterine Growth Restriction</i> (wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu)
JK JO	– jednokosmówkowa jednoowodniowa
JK DO	– jednokosmówkowa dwuowodniowa
MCA PSV	– <i>Middle Cerebral Artery Peak Systolic Volume</i> (maksymalny przepływ skurczowy w tętnicy środkowej mózgu)
MCDA	– <i>MonoChorionic DiAmniotic</i> (JK DO)
MCMA	– <i>MonoChorionic MonoAmniotic</i> (JK JO)
MoDi	– <i>Monochorionic Diamniotic</i> (JK DO)
MoMo	– <i>Monochorionic Monoamniotic</i> (JK JO)
MPD	– Mózgowe Porażenie Dziecięce
MPI	– <i>Myocardial Performance Index</i>
MVP	– <i>Maximal Vertical Pocket</i> (maksymalna kieszeń plynowa)
MZ	– monozygotyczna
NT	– <i>Nuchal Translucency</i> (przejaśnienie karkowe)
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy
PROM	– <i>Preterm Rupture of Membranes</i> (przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego)

QSLPCV	– <i>se</i> quential <i>S</i> elective <i>L</i> aser <i>P</i> hotocoagulation of <i>C</i> ommunicating <i>V</i> essels (sekwencyjna selektywna fotokoagulacja naczyń łączących)
RVOTO	– <i>R</i> ight <i>V</i> entricle <i>O</i> utflow <i>T</i> ract <i>O</i> bstruction (zwążenie drogi wypływu z prawej komory)
TAPS	– <i>T</i> win <i>A</i> nemia- <i>P</i> olicytemia <i>S</i> ndrome (zespół anemii-policytemii)
TOPS	– <i>T</i> win <i>O</i> ligohydramnios- <i>P</i> olihydramnios <i>S</i> equence (sekwencja małowodzie-wielowodzie)
TRAP	– <i>T</i> win <i>R</i> eversed <i>A</i> rterial <i>P</i> erfusion (zespół odwróconej perfuzji naczyń pępowiny)
TTTS	– <i>T</i> win <i>t</i> o <i>T</i> win <i>T</i> ransfusion <i>S</i> ndrome (zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami)
TZ-ZT	– tętniczo-żylne minus żylna-tętnicze
USG	– ultrasonograficzny

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Leczenie fetoskopowe zespołu przetoczenia pomiędzy płodami ma stosunkowo krótką, zaledwie dwudziestoletnią historię [25]. Szybkie rozpowszechnienie tej metody leczenia wynika z jej wysokiej skuteczności w porównaniu nie tylko z postępowaniem zachowawczym, ale również z wcześniej stosowanym leczeniem zabiegowym (amnioredukcje, septostomie) [22, 93, 100].

Przeprowadzono wiele badań mających na celu określenie czynników prognostycznych pozwalających na kwalifikację pacjentek do grup ryzyka, w wyniku których pojawiły się różne propozycje klasyfikacji zaawansowania choroby [44, 107]. Jedyną ogólnie przyjętą i stosowaną w praktyce pozostaje przedstawiona w 1999 roku pięciostopniowa skala Quintero [95]. Jej przydatność w prognozowaniu wyników leczenia fetoskopowego jest stale kwestionowana, ale nie stworzono innej, bardziej efektywnej klasyfikacji, którą można byłoby ją zastąpić.

Drugim aspektem podlegającym bardzo intensywnym badaniom i zmianom jest technika wykonywania zabiegów. Sposób przeprowadzenia koagulacji naczyń, stanowiącej istotę operacji, jest stale modyfikowany, aby przy jak najmniejszym ryzyku powikłań i nawrotu choroby można było uzyskać jak najlepsze wyniki leczenia [19, 93, 96, 117, 130]. Udoskonalane są również narzędzia, które dzięki współpracy lekarzy i konstruktorów są coraz lepiej dostosowane do tego rodzaju zabiegów [51, 77, 97].

Autorka pracy postanowiła podjąć próbę oceny czynników ryzyka w kontekście ich przydatności w określaniu zaawansowania choroby i rokowania, oraz porównać wyniki leczenia przy zastosowaniu własnej modyfikacji techniki operacyjnej.

1.2. Mechanizmy powstawania ciąży bliźniaczych

Ciąża bliźniacza może powstać na skutek zadziałania dwóch odmiennych mechanizmów [21, 61, 84]. Pierwszym z nich jest powstanie dwóch zarodków po zapłodnieniu dwóch komórek jajowych dwoma plemnikami. Taka ciąża nazywana

jest ciążą dwuzygotyczną DZ (dwuzygotyczną) i każde z dzieci posiada inny materiał genetyczny – mogą one więc być różnej płci, a ich podobieństwo jest takie samo, jak podobieństwo rodzeństwa urodzonego z ciąż jedнопłodowych. W ciąży dwuzygotycznej zawsze powstają dwa pęcherzyki ciążowe (rycina 1), w każdym z nich rozwija się osobne łożysko, widoczny jest osobny pęcherzyk żółtkowy i owodnia [61, 114]. Płody rozwijają się w czasie ciąży niezależnie od siebie i od strony morfologicznej taką ciążę nazywamy dwukosmówkową dwuowodniową (DKDO) lub w nomenklaturze anglojęzycznej DiDi albo DCDA (*dichorionic diamniotic*). We wczesnym okresie ciąży stosunkowo często można uwidocznili dwa ciała żółte w jajnikach [123, 132] i w ten sposób odróżnić ciążę dwuzygotyczną od jednozygotycznej. Ciąże DZ stanowią około 60-70% [21, 84] ciąż bliźniaczych.



Ryc. 1. Dwa pęcherzyki ciążowe w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej

Fig. 1. Two gestational sacs in dichorionic diamniotic twin pregnancy

Drugim rodzajem ciąży bliźniaczej jest ciąża monozygotyczna (MZ). Jest ona efektem podziału zarodka powstałego po zapłodnieniu pojedynczej komórki jajowej. W zależności od czasu, jaki upłynął od zapłodnienia do podziału, ciąża monozygotyczna może być podobna do ciąży dwuzygotycznej, czyli posiadać osobne pęcherzyki ciążowe, kosmówki i owodnie dla każdego płodu (ciąża DKDO), lub pewne elementy mogą być wspólne dla obu płodów. Podział zarodka przed końcem trzeciej doby, co dotyczy jednej trzeciej ciąż jednozygotycznych [21, 63], pozwala na wytworzenie osobnych struktur dla każdego z płodów i jedynie badanie genetyczne dzieci lub stwierdzenie różnic wynikających z odmiennych genotypów (na przykład różna płeć) pozwala z całą pewnością odróżnić ciążę dwuzygotyczną od takiej ciąży [63].

Jeśli od zapłodnienia do podziału zarodka upływają trzy do ośmiu dni (dwie trzecie ciąż jednozygotycznych), powstaje jeden pęcherzyk ciążowy ze wspólną kosmówką, ale każdy płód ma osobny worek owodniowy i pęcherzyk żółtkowy. Taką ciążę nazywamy jednokosmówkową dwuowodniową (JKDO, MoDi albo MCDA – *monochorionic diamniotic*). Podział między dziewiątym a trzynastym dniem po zapłodnieniu (1% ciąż jednozygotycznych) pozwala na powstanie dwóch osobnych płodów, ale mają one wówczas wspólną kosmówkę i wspólną owodnię, a we wczesnym okresie rozwoju widać tylko jeden pęcherzyk żółtkowy [21, 63]. Ciążę tego typu nazywamy jednokosmówkową jednoowodniową (JKJO, MoMo albo MCMA – *monochorionic monoamniotic*). Po przekroczeniu trzynastej doby od zapłodnienia podział zarodka nie jest całkowity – jego efektem jest powstanie

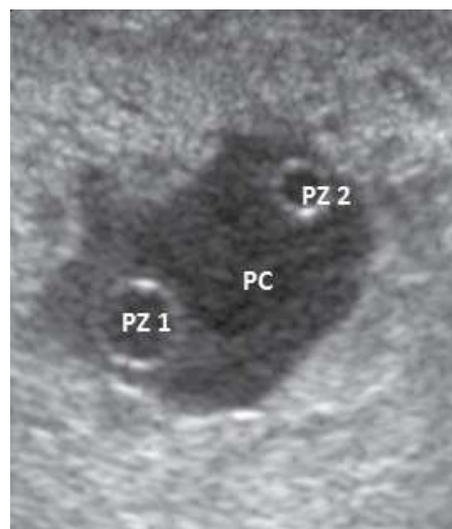
bliźniąt nierozdzielonych, popularnie niesłusznie zwanych „zrosłakami”, których częstość ocenia się na około 1:50 000 do 1:200 000 żywych urodzeń, albo na 1% ciąży jednozygotycznych [21, 50, 99].

1.3. Diagnostyka ultrasonograficzna ciąży bliźniaczej

Pierwszym krokiem diagnostycznym w ciąży bliźniaczej jest określenie kosmówkowości ciąży [11, 63, 114, 120]. Jest to możliwe od momentu, w którym pojawia się w obrazie ultrasonograficznym (USG) pęcherzyk ciążowy, czyli mniej więcej od piątego tygodnia ciąży. Ciążę bliźniaczą dwukosmówkową rozpoznajemy wówczas na podstawie obecności dwóch pęcherzyków ciążowych, natomiast przy obecności jednego pęcherzyka ciążowego, a później obserwowanych dwóch płodach, można mieć pewność, że jest to ciąża jednokosmówkowa. Do chwili pojawienia się pęcherzyka żółtkowego i później płodu, nie możemy u tych pacjentek stwierdzić, czy ciąża jest pojedyncza czy wielopłodowa (rycina 2).

W 7 – 9 tygodniu ciąży kosmówkowość oceniana jest na podstawie badania ultrasonograficznego z bardzo wysoką czułością sięgającą 100% [14] i opiera się na stwierdzeniu jednego lub dwóch pęcherzyków ciążowych oraz objawu jednej lub dwóch obręczy [11, 12]. W czasie, kiedy zalecane jest wykonanie pierwszego skriningowego badania USG, czyli pomiędzy 12 a 14 tygodniem ciąży, obecność dwóch osobnych lub jednej wspólnej masy łożyska, objaw lambda (możliwość uwidocznienia kosmówki pomiędzy błonami owodniowymi w miejscu przyczepu łożyskowego błon rozdzielających) lub objaw tau (brak wpuklenia się kosmówki między dwie warstwy owodni w miejscu przyczepu błon rozdzielających do łożyska) oraz grubość błon rozdzielających pozwalają również z bardzo wysoką skutecznością odróżnić ciążę dwukosmówkową od jednokosmówkowych [12, 14, 63, 112, 114]. Późniejsza ocena kosmówkowości obarczona jest tym większym błędem, im bardziej zaawansowana jest ciąża [110, 111, 129].

Standardowo zalecane badanie USG w I trymestrze ciąży obejmuje pomiar długości ciemieniowo-siedzeniowej (*Crown-Rump Length* – CRL) i przejaśnienia karkowego (*Nuchal Translucency* – NT) [1, 2]. Poza znaczeniem tych pomiarów dla oceny ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych [53] oraz wad



Ryc. 2. Ciąża bliźniacza jednokosmówkowa dwuowodniowa. Pojedynczy pęcherzyk ciążowy (PC) zawierający dwa pęcherzyki żółtkowe (PZ)

Fig. 2. *Monochorionic diamniotic twin pregnancy. Single gestational sac (PC) containing two yolk sacs (PZ)*

serca [34] są one istotne w diagnostyce powikłań charakterystycznych dla ciąży wielopłodowych [29, 32]. Różnica w pomiarach CRL może sugerować wcześniej rozpoczynające się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu jednego z płodów [29], obecność zespołu odwróconej perfuzji naczyniowej czy ryzyko wystąpienia zespołu przetoczenia pomiędzy płodami [29, 32, 63]. Opublikowano doniesienia sugerujące, że różnica pomiędzy pomiarami CRL przekraczająca 10% oraz pomiędzy pomiarami NT przekraczająca 20% mogą kwalifikować pacjentkę do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju TTTS i innych patologii ciąży wielopłodowej zwiększających umieralność okołoporodową [29, 32, 63]. Dodatkowymi objawami mogącymi oznaczać podwyższone ryzyko rozwoju TTTS są: błoniasty przyczep pępowiny jednego z płodów, fałdowanie się błon rozdzielających i różnica w objętości płynu owodniowego [42, 62, 108].

Od momentu stwierdzenia ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych co 2 tygodnie [6, 10]. Mają one na celu głównie ocenę objętości płynu owodniowego, wymiarów płodów i prędkości przepływu skurczowego w tętnicy środkowej mózgu, co pozwala na rozpoznanie większości patologii na tyle wcześnie, żeby można było wdrożyć stosowne postępowanie i uzyskać dobre wyniki leczenia. Należy jednak mieć świadomość, że mimo stosowania się do tego reżimu badań ryzyko obumarcia płodu czy płodów w ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej nadal pozostaje istotnie wyższe niż dla ciąży pojedynczej czy bliźniaczej dwukosmówkowej [6, 118].

1.4. Powikłania ciąży bliźniaczej

Częstość występowania wielu nieprawidłowości, takich jak nadciśnienie, cukrzyca czy krwawienie z dróg rodnych, jest w ciąży bliźniaczej większa niż w ciąży pojedynczej [21, 61, 64]. Wynika to z większej objętości łożyska produkującego hormony i mediatory chemiczne oraz większej objętości macicy. Skłonność do niewydolności cieśniowo-szyjkowej na przykład związana jest z większą objętością macicy i jej szybszym wzrostem, na które szyjka macicy nie zawsze jest w stanie adekwatnie zareagować. Podobnie wygląda problem porodu przedwczesnego, który występuje istotnie częściej niż w ciąży jedнопłodowej. Nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy skutkuje stymulacją czynności skurczowej, która mimo leczenia kończy się często porodem przed upływem 37 tygodnia ciąży.

Obecność drugiego płodu w macicy może komplikować powikłania dotyczące jednego z płodów, ponieważ każda patologia dotycząca teoretycznie jednego dziecka ma pośredni wpływ na drugie dziecko znajdujące się w tej samej jamie macicy. Przykładem takiej sytuacji może być wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu jednego z płodów. W momencie pogorszenia się stanu dziecka i zaistnienia zagrożenia wewnątrzmacicznym zgonem ewentualne przedwczesne ukończenie ciąży naraża na wcześniactwo drugi, potencjalnie zupełnie zdrowy płód.

Podejmując decyzję dotyczącą leczenia czy ukończenia ciąży należy brać pod uwagę dobro obydwójga dzieci i zwłaszcza w przypadkach wątpliwych pozwolić na aktywny udział rodziców w procesie ustalania dalszego postępowania.

1.5. Powikłania specyficzne dla ciąży jednokosmówkowej

Bardzo istotny dla przebiegu ciąży wielopłodowej jest jej rodzaj [6, 40, 64]. Jeśli mamy do czynienia z ciążą dwukosmówkową, niezależnie od mechanizmu jej powstania (mono– czy dizygotyczna), możemy spodziewać się tylko powikłań typowych dla ciąż jedнопłodowych, jakie opisano powyżej. Wspólne łożysko w ciąży jednokosmówkowej warunkuje pojawianie się powikłań specyficznych dla takiego rodzaju ciąż.

1.5.1. Bliźnięta nierozdzielone

Najpoważniejszym z wymienionych powikłań jest obecność dwóch płodów nie rozdzielonych do końca, posiadających wspólne narządy (rycina 3). Możliwość rozdzielenia dzieci po porodzie jest uwarunkowana obecnością odpowiedniej liczby i budowy narządów życiowo istotnych [84]. Posiadanie wspólnego serca, którego niezależnie od jego budowy nie da się podzielić pomiędzy dzieci, nie daje żadnych szans na przeżycie takich bliźniąt [99]. Podzielenie innych narządów wydaje się zawsze możliwe, ale często wiąże się z bardzo poważnymi konsekwencjami dla dzieci – mogą powstać narządy o znacznie zmienionej budowie i ograniczonej funkcji, na przykład podział wspólnego jelita na dwie części może pozwolić



Ryc. 3. Bliźnięta nierozdzielone posiadające wspólną głowę i klatkę piersiową

Fig. 3. Conjoined twins with common head and thorax

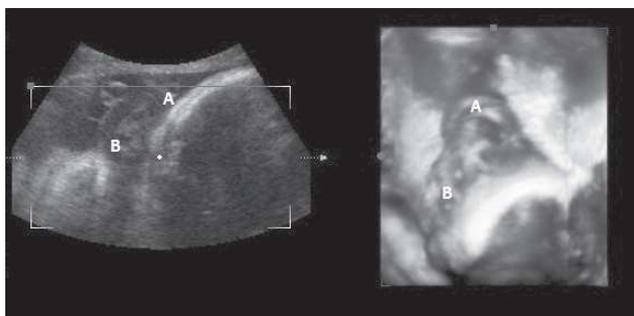
oboju dzieciom przeżyć, natomiast nie gwarantuje prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego w przyszłości. Innym przykładem jest brak jednej, czy nawet dwóch kończyn (zwykle dolnych) oraz nieprawidłowa budowa miednicy kostnej, co po rozdzieleniu daje efekt dużej niepełnosprawności ruchowej.

Dodatkowym problemem takiej ciąży jest konieczność jej ukończenia drogą cięcia cesarskiego, które często przebiega nietypowo. Obecność dwóch główek obok siebie i dużego obwodu zrośniętych klatek piersiowych i brzusków wiąże się z nietypowym sposobem nacięcia mięśnia macicy, najczęściej w obrębie trzonu macicy, co niesie za sobą bardzo wysokie ryzyko powikłań pooperacyjnych i pęknięcia macicy w kolejnych ciążach [84].

Bliźnięta nierozdzielone są najpoważniejszą patologią ciąż wielopłodowych, obarczoną największą śmiertelnością okołoporodową noworodków i bardzo istotnymi trwałymi konsekwencjami w postaci niewydolności narządów i niepełnosprawności ruchowej u dzieci w późniejszym okresie. Nie bez znaczenia jest też możliwość wystąpienia powikłań rozległego nacięcia mięśnia macicy u matki [84].

1.5.2. Kolizja pępowinowa

Częściej niż z bliźniętami nierozdzielonymi mamy do czynienia z ciążami bliźniaczymi jednoowodniowymi. Bardzo charakterystycznym powikłaniem tego rodzaju ciąży jest kolizja pępowinowa [26, 41, 63]. Obecność dwóch płodów w jednym worku owodniowym umożliwia swobodne poruszanie się ich względem siebie, co może doprowadzić do zapętlenia się sznurów pępowinowych (rycina 4). Stosunkowo często dzieje się to w prawidłowo przebiegającej ciąży jednoowodniowej, ale skłonność do tej patologii rośnie wraz ze wzrostem objętości płynu owodniowego, więc jest największa u ciężarnych, u których występuje wielowodzie. Nadmiar płynu owodniowego daje dużo większą ruchomość płodów



Ryc. 4. Ciąża bliźniacza jednoowodniowa. Jedna pępowina (A) owinięta wokół drugiej pępowiny (B) w okolicy karku płodu I

Fig. 4. Monoamniotic twin pregnancy. One umbilical cord (A) entangled around the second umbilical cord (B) behind the neck of fetus I

utrzymującą się zdecydowanie dłużej niż w ciąży z prawidłową jego objętością. W związku z tym wielu autorów zaleca amnioredukcje lub farmakologiczne działania mające na celu zmniejszenie objętości płynu owodniowego nie tylko w przypadkach wielowodzia, ale również w ciążach z prawidłową objętością płynu owodniowego [41, 63, 86]. Pod ścisłą kontrolą przepływu krwi w przewodach tętniczych płodów podaje się

preparaty indometacyny lub sulindacu które zmniejszają diurezę u płodów i pozwalają kontrolować objętość płynu owodniowego lub co kilka dni wykonuje się amnioredukcje.

Nie ma możliwości stałego monitorowania przebiegu pępowin, w związku z czym zdarza się, że przy jednym badaniu ultrasonograficznym nie widzimy cech opisywanej patologii, a po krótkim czasie pacjentka zgłasza się z powodu braku odczuwania ruchów płodu i stwierdzone jest obumarcie obu płodów z powodu kolizji pępowinowej. Jeśli w badaniu widzimy miejsce, w którym dwie pępowiny splatają się ze sobą, pacjentka wymaga stałego monitorowania w warunkach szpitalnych po uzyskaniu przez płody zdolności do samodzielnego przeżycia po porodzie, czyli od około 24-26 tygodnia ciąży. Zalecane jest wówczas podanie sterydów w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu, stałe monitorowanie ruchów płodów i zapisów czynności ich serc, a w momencie pojawienia się cech niedotlenienia płodu czy płodów natychmiastowe ukończenie ciąży. Przed ukończeniem 24 tygodnia ciąży, kiedy dzieci nie mają szans przeżycia, zaciśnięcie się splątanych pępowin jest powikłaniem, którego nie jesteśmy w stanie w żaden sposób leczyć i zawsze kończy się ono obumarciem płodów [11, 26].

Wiele towarzystw ginekologicznych zaleca hospitalizację pacjentek w ciążach jednoowodniowych od około 26 tygodnia ciąży, stymulację dojrzewania płuc płodów, ściśle monitorowanie stanu płodów i ukończenie ciąży nie później niż w 32 lub 34 tygodniu ciąży [26, 41]. Takie postępowanie jest powodem wczesniactwa wielu noworodków, ale wydaje się być uzasadnione stosunkowo wysokim odsetkiem wewnątrzmacicznych obumarć płodów spowodowanych kolizją pępowinową.

1.5.3. Zespół odwróconej perfuzji naczyń pępowiny

Zespół odwróconej perfuzji naczyń pępowiny (*Twin Reversed Arterial Perfusion* – TRAP) może pojawić się w ciąży jednokosmówkowej niezależnie od liczby worków owodniowych. Jest to sytuacja, w której podział zarodka dokonuje się nierówno lub jeden z płodów rozwija się nieprawidłowo. Płód zwany popularnie „bezsercowym” („*acardiac*”) nie posiada hemodynamicznie wydolnego serca. Zdarza się, że zupełnie nie rozwija się górna połowa ciała płodu i zbudowany on jest tylko z kończyn dolnych i miednicy (rycina 5), ale zdarzają się również przypadki, w których można uwidocznic cały tułów i kończyny górne, a czasami nawet głowę [12, 21, 46, 64]. W zależności od budowy płód ten może posiadać szczątkową cewę sercową posiadającą własny automatyzm, lub nieprawidłowo zbudowane serce nie posiadające prawidłowo funkcjonującego mięśnia pozwalającego na wymuszenie perfuzji naczyń. Przepływ krwi u takiego płodu wymuszony jest czynnością serca drugiego płodu zwanego „płodem pompującym” („*pump twin*”), którego tętnice pępowinowe przechodzą w tętnice płodu bezsercowego i prowadzą do niego krew

wracającą w stronę łożyska żyłą pępowinową bezsercowca a następnie do „płodu pompującego” jego żyłą pępowinową. Jest to sytuacja, w której serce jednego płodu zaopatruje w krew tkanki obu płodów. Warunkiem powstania takiego układu wydolnego hemodynamicznie jest obecność połączeń tętniczo-tętnicznych i żylny-żylnych o dużej średnicy. Nadmierne obciążenie serca płodu prawidłowego może przy znacznych rozmiarach płodu bezsercowego spowodować niewydolność krążenia i w skrajnych przypadkach prowadzić do zgonu [46]. Zgon płodu prawidłowego pociąga za sobą zatrzymanie krążenia w obrębie bezsercowca.



Ryc. 5. Płód bezsercowy nie posiadający górnej połowy ciała

Fig. 5. Acardiac twin without upper parts of the body

W wybranych przypadkach, aby zapobiec obumarciu płodów, należy wdrożyć terapię wewnątrzmaciczną [46, 89]. Uważa się, że zagrożenie stwarza istnienie dużego płodu bezsercowego. Kryterium kwalifikującym do leczenia początkowo była szacowana masa płodu bezsercowego większa niż płodu zdrowego. Masę płodu obliczano na podstawie pomiaru obwodu brzucha (*Abdominal Circumference – AC*) i długości kości udowej (*Femur Length – FL*). Obliczanie masy płodu, który nie posiada górnej połowy ciała jest bardzo niewiarygodne, więc ustalono, że za kryterium kwalifikujące uznawany będzie wymiar AC. Jeśli AC płodu bezsercowego jest większe niż AC płodu prawidłowego, istnieją wskazania do terapii. Inne wskazania, przy większym obwodzie brzuszka płodu prawidłowego niż bezsercowego, to wielowodzie lub cechy niewydolności krążenia płodu zdrowego. Świadczą one o istniejącym już przeciążeniu serca płodu zdrowego i powinny być sygnałem do natychmiastowej reakcji – przy braku możliwości szybkiego wykonania zabiegu fetoskopii należy w takich sytuacjach włączyć glikozydy narpastnicy aby poprawić funkcję serca, a w ciąży po 24 tygodniu rozważyć podanie steroidów i ukończenie ciąży [13, 16, 17].

Leczenie zabiegowe ma na celu oddzielenie krążenia płodu zdrowego od krążenia płodu bezsercowego. Można to zrobić zamykając pępowinę płodu bezsercowego lub połączenia naczyniowe na powierzchni łożyska. Zabieg taki wykonywany jest fetoskopowo – po uwidocznieniu naczyń krwionośnych, które należy zamknąć, koaguluje się je laserem lub poprzez radioablację. Jeśli zamykane są naczynia pępowiny płodu bezsercowego, można to również zrobić używając kleszczyków bipolarnych lub podwiązując pępowinę. W przypadkach ciąży jednoowodniowych należy pamiętać o możliwości wystąpienia kolizji pępowinowej i w miarę możliwości przeciąć pępowinę płodu bezsercowego po zamknięciu jej naczyń [16, 46, 89, 125].

W wybranych przypadkach, aby zapobiec obumarciu płodów, należy wdrożyć terapię wewnątrzmaciczną [46, 89]. Uważa się, że zagrożenie stwarza istnienie dużego płodu bezsercowego. Kryterium kwalifikującym do leczenia początkowo była szacowana masa płodu bezsercowego większa niż płodu zdrowego. Masę płodu obliczano na podstawie pomiaru obwodu brzucha (*Abdominal Circumference –*

1.5.4. Selektywne wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu

W II trymestrze ciąży wielopłodowej krzywe wzrostu dla płodów zaczynają się różnić od standardowo stosowanych dla ciąż pojedynczych [85]. Dotyczy to zarówno masy płodu jak i obwodu brzuszka. Wzrost płodu oceniany jest w centylach na podstawie odpowiednich siatek – w ciąży bliźniaczej powinny być stosowane siatki centylowe przygotowane specjalnie dla tych ciąż [20].

Hypotrofia zwana inaczej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (IUGR – *IntraUterine Growth Restriction*) jest rozpoznawana, gdy szacowana masa płodu znajduje się poniżej 10 centyla [36, 79, 105, 126], niektórzy autorzy podają jako graniczną wartość trzeci albo piąty centyl, a jeszcze inni szacowaną masę ciała odniesioną do potencjału wzrostu obliczonego na podstawie takich parametrów jak wzrost rodziców, rasa itp. [57, 135]. Opisywana w wielu doniesieniach różnica szacowanej masy płodu pomiędzy bliźniętami (rycina 6) powyżej 20% czy 25% związana jest z pogorszeniem rokowania dla takiej ciąży i może być równoznaczna z rozpoznaniem IUGR u mniejszego płodu, ale często dotyczy bliźniąt mieszczących się w granicach normy [88, 126]. Obecnie wielu autorów proponuje w rozpoznawaniu niedoborów wzrostu u płodu posługiwanie się pomiarem AC, który jako pierwszy w przypadkach hypotrofii zaczyna odbiegać od normy, co powinno pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu [8, 126].

Pełnoobjawowy IUGR charakteryzuje się nie tylko zmniejszeniem się wymiaru AC czy szacowanej masy płodu, ale również małowodziem i/lub zaburzeniami krążenia (wzrostem oporu w krążeniu obwodowym, spadkiem oporu w krążeniu mózgowym) [8, 36, 79]. Narastanie cech hypotrofii w skrajnych przypadkach może prowadzić do zgonu płodu. W ciąży jednokosmówkowej jest to incydent mający istotny wpływ również na drugi płód. Przy istniejących połączeniach naczyniowych może dojść do przetoczenia krwi od płodu pozostającego przy życiu do płodu obumarłego ze względu na nagle pojawiającą się różnicę ciśnień. Efekt tego zjawiska zależy od objętości przetoczony krewi. Przetoczenie małej objętości krewi może nie przynieść żadnego negatywnego skutku, natomiast przy przetoczeniu większej objętości może dojść



Ryc. 6. Przekrój poprzeczny przez brzuszki dwóch płodów o szacowanej masie różniącej się o ponad 25%, ale mieszczącej się w normie

Fig. 6. *Transverse section of the abdomens of twins: discordance of estimated fetal weight is more than 25%, but both fetuses are eutrophic*

do gwałtownego spadku ciśnienia i niedokrwistości u płodu, a w ich jej konsekwencji niedotlenienia i uszkodzenia Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN), obrzęku uogólnionego, czy nawet zgonu wewnątrzmacicznego [21, 61, 83]. Są to procesy toczące się do momentu zamknięcia się połączeń naczyniowych w łożysku i naczyń w obrębie ciała obumarłego płodu, co następuje najpóźniej w drugiej dobie po zgonie płodu.

Aby zapobiec temu zjawisku proponowane jest zamknięcie naczyń łączących przed obumarciem płodu hypotroficznego. Podejmowane są próby ustalania rokowania i kwalifikacji do zabiegów na podstawie klasyfikacji zaproponowanej przez Gratacosa, opartej na ocenie przepływu w tętnicy pępowinowej płodu z hypotrofią [36]. W chwili obecnej inwazyjna terapia nie jest jednoznacznie zalecana przez wszystkich autorów, ale wstępne badania na ten temat wskazują na dobre efekty takich zabiegów [36, 88, 106, 126]. Rozważając ewentualne wykonanie fetoskopii pamiętać trzeba również, że przy prawidłowej objętości płynu owodniowego lub nawet małowodziu w worku owodniowym jednego z płodów, bezpieczne przeprowadzenie proponowanego zabiegu nie zawsze jest możliwe.

Alternatywną metodą postępowania jest ściśle monitorowanie takich pacjentek pod kątem pojawiającej się u pozostającego przy życiu płodu niedokrwistości i ewentualna transfuzja dopłodowa chroniąca przed trwałymi skutkami długotrwałej, ciężkiej anemii [121]. Stosując tę metodę leczenia nie można jednak zapobiec skutkom gwałtownego spadku ciśnienia w momencie obumarcia jednego z płodów i wynikającym z tego zgonom wewnątrzmacicznym czy uszkodzeniom OUN.

1.5.5. Zepół przetoczenia krwi pomiędzy płodami

We wspólnym łożysku, niezależnie od liczby owodni, prawie zawsze obecne są połączenia naczyniowe pomiędzy płodami [30, 56, 64]. Opisywane one są w zależności od ich morfologii. Połączenia powierzchniowe tętniczo-tętnicze i żylny-żylny łączą ze sobą na powierzchni łożyska naczynia o podobnym ciśnieniu krwi i są widoczne na całym swoim przebiegu pomiędzy przyczepami łożyskowymi pępowin obu płodów. Połączenia głębokie tętniczo-żylny, to anastomozy przez które krew doprowadzana od jednego płodu do zrazika łożyska tętnicą odprowadzana jest żyłą do drugiego płodu. Na powierzchni łożyska widoczna jest zarówno tętnica doprowadzająca krew do zrazika jak i żyła odprowadzająca ją w kierunku drugiej pępowiny (rycina 7). Te połączenia są powodem istotnego przepływu krwi pomiędzy płodami, który można udowodnić porównując poziomy niektórych mediatorów w surowicy obu płodów [56, 60, 74]. Istnieją również opisy połączeń tętniczo-żylnych głębokich niewidocznych na powierzchni łożyska, znajdujących jedynie w badaniach łożysk po porodzie, które jednakże nie mają istotnego znaczenia w patogenezie zespołu przetoczenia krwi pomiędzy płodami (TTTS – *Twin to Twin Transfusion Syndrome*) [27, 127].

Zazwyczaj (u około 85 – 90% ciężarnych) połączenia naczyniowe w łożysku nie mają negatywnego wpływu na przebieg ciąży, ponieważ przepływ krwi pomiędzy płodami jest zrównoważony – taka sama jej objętość jest przekazywana w obie strony – i mimo ewidentnego mieszania się krwi obu płodów nie powoduje to zaburzeń w objętości krwi krążącej ani zawartości jej elementów morfotycznych [56].

Zaburzenie tej równowagi może nieść za sobą w konsekwencji kilka różnych morfologicznie postaci patologii zwanych łącznie przez niektórych autorów zespołem przetoczenia pomiędzy płodami [67]. Wiadomo, że odpowiedzialne za powstawanie tego typu schorzeń są połączenia tętniczo-żylnie. Anastomozy tętniczo-tętnicze i żylny-żylny mają działanie ochronne, kompensujące w pewnym stopniu zachodzące zmiany i opóźniające rozwój choroby [33].

Przyporządkowanie pacjentki do konkretnego schorzenia w obrębie tej grupy zależy od pojawiających się objawów i czasu trwania procesu. Poniżej omówiono osobno mechanizmy powstawania i przebieg tych chorób. Używając pojęcia TTTS najczęściej mamy na myśli nie całą grupę schorzeń poniżej opisanych, a jej najbardziej istotną dla postępowania położniczego postać – ciężki zespół TTTS rozwijający się w czasie ciąży.

1.5.5.1. Zespół przetoczenia krwi po obumarciu jednego z bliźniąt

Jednym z zespołów należących do opisywanej grupy jest TTTS związany ze zgonem jednego z bliźniąt zwany „*perimortal TTTS*” i polegający na gwałtownym przetoczeniu krwi od pozostającego przy życiu płodu do płodu obumarłego [68]. Mechanizm i konsekwencje tego procesu – ryzyko obumarcia drugiego płodu, ciężkie uszkodzenie OUN i różnego stopnia niedokrwistość – opisane zostały w rozdziale dotyczącym wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu.

1.5.5.2. Okoloporodowy ostry zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami

Istotą tego zespołu jest przetoczenie dużej objętości krwi od jednego z bliźniąt do drugiego w trakcie porodu, które może być związane z pojawianiem się zmian



Ryc. 7. Naczynia łączące pomiędzy płodami widoczne na powierzchni łożyska. ZD – żyła dawcy; TD – tętnica dawcy; TB – tętnica biorecy

Fig. 7. Communicating vessels visible on the surface of placenta. ZD – donor's vein; TD – donor's artery; TB – recipient's artery

i różnic w napięciu mięśnia macicy w czasie skurczów [67]. Zazwyczaj jego konsekwencją jest znaczna różnica w objętości krwi krążącej, z którą rodzą się dzieci, nie ma natomiast istotnej rozbieżności w morfologii krwi ze względu na bardzo gwałtowny i krótkotrwały przebieg schorzenia. Leczenie tej postaci TTTS ma miejsce po porodzie i nie należy do działań położniczych.

1.5.5.3. Zespół anemii-policytemii

Inną postacią schorzenia, dużo łagodniej przebiegającą, jest zespół anemii-policytemii u bliźniąt zwany TAPS (*Twin Anemia-Polycythemia Sequence*), który polega na wytworzeniu się różnicy w morfologii krwi płodów bez obecności innych objawów [61, 67, 115]. Niewielka dysproporcja w przepływie krwi na korzyść jednego z płodów, zwanego dalej biorcą, powoduje u niego zwiększanie się objętości krwi krążącej. Jeśli dzieje się to powoli, płód wyrównuje objętość krwi krążącej poprzez zwiększenie diurezy. Niewielka zwyżka objętości produkowanego moczu nie wpływa w istotny sposób na objętość płynu owodniowego, ale ponieważ płód nie ma możliwości pozbycia się elementów morfotycznych krwi, proporcje w składzie krwi ulegają zmianie – rośnie hematokryt i pojawia się policytemia.

U drugiego płodu zwanego dawcą dochodzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej, które jest on w stanie skompensować zwiększając ilość płynów pozyskiwanych przez barierę płodowo-maczną od matki. Odbywa się to kosztem rozcieńczenia krwi – u dawcy narasta niedokrwistość [67].

Jedynym objawem tego zespołu, pozwalającym rozpoznać go w trakcie ciąży, jest przyspieszenie przepływu skurczowego w tętnicy środkowej mózgu dawcy proporcjonalne do nasilenia niedokrwistości oraz obniżenie się tej wartości u policytemicznego biorcy [16, 39]. Z tego względu uważa się, że badanie tego parametru krążenia w ciążach bliźniaczych jednokosmówkowych powinno być włączone do standardowego badania ultrasonograficznego wykonywanego co 2 tygodnie [6, 10]. Nasilenie się niedokrwistości u dawcy może być wskazaniem do transfuzji dopłodowej, laserowej fotokoagulacji naczyń łączących na powierzchni łożyska lub, w zależności od zaawansowania ciąży, do jej ukończenia [16, 115].

1.5.5.4. Ciężki zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami

Kolejną jednostką chorobową będącą skutkiem tej samej patologii jest przewlekły zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami, o którym najczęściej myśli się mówiąc o TTTS. W dalszej części pracy skrót TTTS będzie używany do określenia tylko tej postaci choroby.

Różnica w patofizjologii pomiędzy TAPS i TTTS polega na prędkości i objętości przetaczanej krwi. W TTTS dochodzi do szybszego przetoczenia większej objętości krwi. W efekcie mechanizmy adaptacyjne, które opisano powyżej nie

są wydolne na tyle, żeby wyrównać objętość krwi krążącej u płodów [61, 67, 73, 120]. Ta postać choroby, będąca przedmiotem pracy i wymagająca dokładnego omówienia, opisana zostanie w osobnym rozdziale.

1.5.6. Ciężki zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami

1.5.6.1. Patofizjologia

Stałe przetaczanie krwi poprzez połączenia naczyniowe powoduje, że jeden z płodów staje się hyperwolemiczny, i ten płód nazywany jest biorcą, a drugi hypowolemiczny i określany jest mianem dawcy.

Biorca

We wczesnej ciąży, kiedy płód nie produkuje jeszcze moczu, jedynym objawem hyperwolemii u biorcy może być obrzęk uogólniony. Jednak występowanie TTTS w tym okresie jest kwestionowane ze względu na stosunkowo dużą objętość łożyska w odniesieniu do masy płodu, co pozwala skutecznie buforować nadmiar objętości krwi krążącej pojawiający się w tym okresie oraz stosunek ciśnień i układ naczyń łożyskowych nie sprzyjający przetaczaniu krwi pomiędzy płodami [33].

W późniejszym okresie ciąży biorca obciążony zwiększoną objętością krwi zwiększa systematycznie diurezę w celu pozbycia się nadmiaru płynu. Zwiększona diureza powoduje nasilające się wielowodzie w jego worku owodniowym. Jest to również związane z obniżeniem ciśnienia osmotycznego płynu owodniowego i zwiększaniem się wchłaniania płynu przez błony płodowe do krążenia macicznego [33]. Zwiększenie wydalania moczu zmniejsza efektywnie objętość krwi krążącej, ale nie jest w stanie usunąć z krążenia płodu elementów morfotycznych krwi, co prowadzi do nasilającej się polycytemii. Wzrost lepkości i hematokrytu krwi bywa przyczyną zakrzepicy tętniczej, która może spowodować martwicę kończyny – początkowo jej zasinienie i obrzęk, a następnie autoamputację [30, 66].

Mechanizm regulujący objętość płynu wewnątrznaczyniowego u biorcy jest niewystarczający dla utrzymania prawidłowej objętości krwi krążącej. Jej zwiększenie prowadzi do zmian o charakterze kardiomiopatii w sercu płodu. Zmiany te są dodatkowo nasilane przekazywanymi przez połączenia naczyniowe mediatorami obkurczającymi obwodowe naczynie krwionośne i zwiększającymi opór obwodowy, produkowanymi przez dawcę w celu wyrównania skutków hypowolemii [73, 74]. Mięsień serca ulega przerostowi wynikającemu zarówno z bezpośredniego działania mediatorów na miocyty jak i ze zwiększonego obciążenia, wzrasta MPI (*Myocardial Performance Index* – wskaźnik funkcji mięśnia komór serca) [73, 98, 128]. Kiedy przerost przestaje dawać wystarczający efekt, pogarsza się kurczliwość mięśnia serca i pojawiają się cechy niewydolności krążenia: przepływ zwrotny w zastawkach przedsionkowo-komorowych, brak lub ujemna

fala „a” w przewodzie żylnym, pulsacja w żyłę pępowinowej. W dalszym przebiegu choroby obserwuje się znaczny spadek kurczliwości mięśnia serca, zwłaszcza prawej komory, który prowadzi do funkcjonalnej atrezji zastawki pnia płucnego z masywną niedomykalnością zastawki trójdzielnej oraz odwróceniem kierunku przepływu krwi w pniu płucnym – pojawia się przepływ od przewodu tętniczego do zastawki pnia płucnego [71, 80]. Nasilenie się cech niewydolności krążenia prowadzi następnie do pojawienia się wysięków w jamach ciała i obrzęku tkanki podskórnej [58]. Obecność przynajmniej dwóch objawów spośród następujących czterech: obrzęk tkanki podskórnej, płyn w osierdziu, opłucnej i/lub otrzewnej, jest równoznaczna z rozpoznaniem obrzęku uogólnionego u płodu [102]. Jest to objaw ciężkiego stanu płodu i w przypadkach nie leczonych wiąże się z około 50-100% śmiertelnością [23, 45, 124].

Dawca

Dawca staje się hypowolemiczny mimo znacznego rozcieńczenia krwi płynami pochodzącymi od matki i nasilania się niedokrwistości, które początkowo przebiegają podobnie do opisanych w zespole TAPS. Im wolniej rozwija się choroba, tym bardziej wyrażona jest anemia. Hypowolemia prowadzi do przednerkowej niewydolności nerek wynikającej z ich hypoperfuzji i zmniejszenia objętości produkowanego moczu [56, 74]. Przejawia się to w badaniu ultrasonograficznym zmniejszoną objętością płynu owodniowego w worku owodniowym tego płodu. Pojawiająca się następnie anuria powoduje całkowity brak płynu owodniowego i utrzymujący się brak moczu w pęcherzu moczowym. Hypoperfuzja nerek prowadzić może do zmian degeneracyjnych odpowiedzialnych za niewydolność nerek obserwowaną po porodzie u niewielkiego odsetka dawców w przypadkach nielezonego TTTS [33].

Mechanizmem adaptacyjnym zabezpieczającym prawidłowe utlenowanie tkanek istotnych życiowo narządów w warunkach niedokrwistości i hypowolemii jest centralizacja krążenia i uruchomienie układu renina-angiotensyna-aldosteron [56, 74]. Obok zwiększenia prędkości przepływu mózgowego, obserwowany jest spadek oporu w naczyniach mózgowych i wzrost oporu w naczyniach obwodowych, z których najczęściej badanymi są tętnice pępowinowe. Sygnałem świadczącym o znacznym nasileniu hypowolemii jest całkowity brak przepływu lub fala zwrotna w tętnicy pępowinowej w czasie rozkurczu [15].

Długo trwająca hypowolemia i niedotlenienie może powodować wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, ale nie jest to nieodłączny element TTTS [4]. Jeśli przebieg choroby jest gwałtowny i krótkotrwały, wymiary dawcy nie odbiegają od normy, natomiast nierówny podział łożyska może stanowić zupełnie odrębny i niezależny od TTTS powód hypotrofii jednego z płodów [60, 94].

Niedotlenienie tkanek płodu wynikające zarówno z niedokrwistości, jak i wzrostu oporu w naczyniach obwodowych, prowadzi do pojawienia się obrzęku tkanek oraz płynu w opłucnych, osierdziu i otrzewnej. Obrzęk uogólniony

podobnie jak u biorcy stanowi sygnał o znacznym zagrożeniu zgonem wewnątrzmacicznym [24].

Mechanizmy adaptacyjne opisane powyżej są znacznie bardziej skomplikowane niż w sytuacji płodu pojedynczego ze względu na to, że wszystkie mediatory tych reakcji przedostają się do krążenia drugiego płodu. I tak na przykład aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron u dawcy wywołana hypowolemia daje również podwyższenie poziomów mediatorów u biorcy z powodu ich przetoczenia przez połączenia naczyniowe. Reakcja serca biorcy na przeciążenie krążenia jest więc zaburzona dodatkowym obciążeniem spowodowanym działaniem presyjnym tych substancji. Podobnie mediatory reakcji naczyniowych biorcy stwierdzone są w krążeniu dawcy, a po porodzie obserwowane są nietypowe zachowania układów krążenia obojga dzieci wynikające ze stymulacji sprzecznie działających mechanizmów [74, 98, 128].

1.5.6.2. Objawy kliniczne i diagnostyka

Zespół przetoczenia pomiędzy płodami polega na istnieniu zmian hemodynamicznych u płodów, które początkowo nie dają żadnych objawów klinicznych. Nasilenie się wielowodzia u biorcy, mimo równoczesnego zmniejszania się objętości płynu owodniowego u dawcy, pacjentki zwykle odczuwają dość wyraźnie i zgłaszają gwałtowne zwiększenie się obwodu brzucha [118]. Szybki wzrost objętości ciężarnej macicy powoduje ucisk naczyń żylnych w jamie brzusznej i narastające obrzęki kończyn dolnych oraz duszność wywołaną uniesieniem przepony. Wymienione objawy u ciężarnej w ciąży wielopłodowej powinny zaalarmować lekarza prowadzącego ciążę i być powodem wykonania badania ultrasonograficznego, które jest jedyną metodą diagnostyki zespołu TTTS.

Diagnoza TTTS stawiana jest na podstawie oceny objętości płynu owodniowego, którego jeden worek owodniowy zawiera zbyt dużo, drugi – zbyt mało (TOPS – *Twin Oligohydramnion-Polihydramnion Syndrome*) [56, 67, 120]. Wielowodzie rozpoznawane jest, gdy maksymalna kieszeń płynowa (*Maximal Vertical Pocket* – MVP) mierzona jako największy wymiar przednio-tylny kieszeni płynowej nie zawierającej części drobnego płodu ani pępowiny osiąga wymiar 8 cm lub więcej. Według Quintero czy Fiska granica ta jest niezależna od wieku ciążowego [6, 72, 95], a według wielu europejskich ośrodków po 20 tygodniu ciąży należy ją przesunąć do 10 cm [16, 61]. Małowodzie rozpoznawane jest przy MVP równej lub mniejszej niż 2 cm [16, 72, 95].

Częste pomyłki dotyczące pomiaru MVP u dawcy zdarzają się przy całkowitym braku płynu owodniowego w jego worku owodniowym. Ultrasonograficznie można wówczas zaobserwować obraz odpowiadający angielskiemu określeniu „*stuck twin*”, które oznacza, że płód jest „przyklejony” do ściany jamy macicy (rycina 8). Takie ciążę opisywane bywają jako jednoowodniowe, ponieważ błony rozdzielające płody, przylegające ściśle do ciała dawcy i ścian jamy macicy nie



Ryc. 8. Dawca przylegający do ściany jamy macicy, ściśle opłaszczony błonami rozdzielającymi

Fig. 8. Donor plastered to the uterine wall by the dividing membranes



Ryc. 9. Dawca opłaszczony błonami rozdzielającymi. Strzałka wskazuje dwie warstwy błon rozdzielających złożonych ze sobą przy braku płynu owodniowego między nimi oraz pępowinę ściśle przylegającą do płodu

Fig. 9. Donor surrounded by dividing membranes. The arrow shows two layers of dividing membranes folded together with no fluid between them and the umbilical cord lying close to the fetus

owodniowym w ciąży jednokosmówkowej dwuowodniowej pozwala postawić diagnozę zespołu przetoczenia pomiędzy płodami. Inne oceniane w badaniu ultrasonograficznym parametry służą do oceny zaawansowania zespołu.

są widoczne. Przyleganie płodu do ściany jamy macicy, przebieg pępowiny w ścisłym kontakcie ze skórą płodu oraz uwidocznienie odstających od powierzchni płodu złożonych błon płodowych rozdzielających nie zawierających płynu owodniowego między ich warstwami (rycina 9) powinno zasugerować, że jednak jest to ciąża dwuowodniowa [120].

Opisany przez Quintero „*cocon sign*”, mogący sprawiać problem diagnostyczny polega na tym, że płód opłaszczony ściśle błonami płodowymi nie zawierającymi płynu owodniowego nie przylega do ściany jamy macicy, a błony rozdzielające złożone ze sobą pomiędzy płodem a ścianą macicy tworzą szypułę, która może być mylna z prawidłowo układającymi się błonami rozdzielającymi [90]. MVP w takich sytuacjach jest równe 0 cm, natomiast niektórzy badający omyłkowo mierzą kieszeń płynu owodniowego znajdującą się przed lub za opisaną szypułą i podają ją jako MVP dawcy często oceniając objętość płynu owodniowego u tego płodu jako prawidłową.

Rozpoznanie wielowodzia w jednym worku owodniowym i małowodzia w drugim worku

1.5.6.3. Klasyfikacja

Jedyną klasyfikacją, która została powszechnie uznana, jest klasyfikacja stworzona przez Quintero [95]. Mimo wielu zastrzeżeń co do jej przydatności w prognozowaniu wyników leczenia jest bardzo powszechnie stosowana [100, 104, 122]. Opiera się ona na cechach, które przy badaniu USG może ocenić większość lekarzy wykonujących badania używając aparatów wyposażonych w opcję Dopplera pulsacyjnego i dzięki swojej prostocie może być używana przez szeroką rzeszę położników i ultrasonografistów. Należy jednak podkreślić, że inaczej niż jest to w onkologii, nie jest konieczne przechodzenie kolejnych stopni zaawansowania – na przykład pierwszy stopień może przejść od razu w trzeci czy trzeci w piąty, choroba może również pozostawać długi czas na tym samym etapie, albo nawet stopień zaawansowania może się obniżyć [44, 95].

Pierwszy stopień zaawansowania charakteryzuje się obecnością sekwencji małowodzie/wielowodzie. Zmniejszanie się objętości krwi krążącej u dawcy prowadzi w konsekwencji do przednerkowej niewydolności nerek płodu i całkowitej anurii – pęcherz moczowy nie wypełnia się i przestaje być widoczny w badaniu USG. Brak możliwości uwidocznienia pęcherza moczowego kwalifikuje pacjentkę do drugiego stopnia zaawansowania.

Nasilanie się zmian w sercu biorcy prowadzi do pojawienia się nieprawidłowości w badaniu dopplerowskim: braku lub ujemnej fali „a” w przewodzie żylnym oraz pulsacji w żyłę pępowinowej. Te dwie patologie obok stałego braku przepływu rozkurczowego lub obecności fali zwrotnej w tętnicy pępowinowej dawcy (AREDF – *Absent or Reversed End Diastolic Flow*) zostały łącznie określone przez Quintero jako CAD (*Critically Abnormal Doppler* – krytycznie nieprawidłowy Doppler) i warunkują zaliczenie pacjentki do trzeciego stopnia zaawansowania (rycina 10). Pulsacja w żyłę pępowinowej budzi nieco wątpliwości i czasami padają pytania, kiedy już można rozpoznać jej obecność, a kiedy jeszcze przepływ jest prawidłowy, ale ponieważ pulsacja często pojawia się po wystąpieniu nieprawidłowej fali „a” w przewodzie żylnym, nie jest to problem bardzo istotny [106]. Jeśli obecne są CAD, a widoczny jest pęcherz moczowy dawcy Quintero mówi o nietypowym stopniu trzecim lub o stopniu 3a. Klasyfikacja ta nie uwzględnia przepływu zwrotnego przez zastawkę trójdzielną oraz patologii w przepływach w innych naczyniach.

Czwarty stopień zaawansowania charakteryzuje się obrzękiem uogólnionym przynajmniej jednego z płodów (rycina 11). Może być również mowa o stopniu 4a, jeśli pęcherz



Ryc. 10. Pulsacja w żyłę i brak przepływu rozkurczowego (AEDF) w tętnicy pępowinowej

Fig. 10. Umbilical vein pulsation and absent end diastolic flow (AEDF) in umbilical artery

moczowy dawcy pozostaje widoczny. Obrzęk uogólniony dotyczy zazwyczaj biorcy i jego podłożem jest hyperwoleミア, która przekracza możliwości adaptacyjne płodu, ale zdarza się on również u dawcy.



Ryc. 11. Obrzęk uogólniony płodu – obrzęk tkanki podskórnej, płyn w opłucnych i otrzewnej

Fig. 11. *Hydrops fetalis – oedema of subcutaneous tissue, hydrothorax and ascites*

oceny zaawansowania choroby, biorących pod uwagę parametry oceniające funkcję serca płodu, które pominięte zostały w skali Quintero. Tego typu modyfikację opublikowała Harkness i nazwała ją modyfikacją Cincinnati [44]. Stwierdzenie cech kardiomiopatii związanej z TTTS kwalifikuje w tej skali pacjentkę do trzeciego stopnia zaawansowania, dzieląc ten stopień na wynikający tylko z oceny Dopplerowskiej naczyń krwionośnych, wynikający z łagodnej albo umiarkowanej kardiomiopatii i wynikający z umiarkowanej lub ciężkiej kardiomiopatii. Wadą tej klasyfikacji jest założenie, że postęp choroby jest zgodny z kolejnymi stopniami zaawansowania, co nie jest potwierdzone przez innych autorów [107].

Inną klasyfikację opartą również na założeniu, że zmiany w funkcjonowaniu serc płodów w TTTS mają wpływ na rokowanie, przedstawił Rychik [107]. Pomijając zupełnie klasyfikację Quintero obliczał on sumę punktów przyznanych parametrom funkcji serca ocenianym w badaniu echokardiograficznym. Następnie wszystkie pacjentki podzielił na 4 grupy w zależności od sumy punktów mającej świadczyć o ciężkości TTTS. Nie stwierdzono jednakże korelacji w ten sposób otrzymanej skali z wynikami leczenia [116].

Jain w 2004 roku zaproponował modyfikację klasyfikacji Quintero, która jego zdaniem dobrze korelowała z wynikami leczenia. Każdy ze stopni zaawansowania Quintero podzielił na dwie podgrupy: (a) ze stwierdzanymi w badaniu ultrasonograficznym anastomozami tętniczo-tętniczymi i (b) bez połączeń tętniczo-tętnicznych. Jako że połączenia takie mają działanie ochronne i u tych pacjentek, u których są one obecne rzadziej rozwija się TTTS, a jeśli już się rozwija, to jego przebieg jest łagodniejszy. Również po leczeniu fetoskopowym u tych ciężarnych Jain uzyskał lepsze wyniki leczenia [56]. Niestety, publikacja tego sposobu oceny rokowania nie znalazła odbicia w późniejszych badaniach prowadzonych przez

Jeśli nie wdroży się odpowiedniego leczenia, przekroczenie granicy możliwości kompensacyjnych płodów prowadzi do ich zgonu. Zgon jednego lub obu płodów kwalifikuje pacjentkę do piątego stopnia zaawansowania.

Ze względu na kontrowersje co do przydatności skali Quintero w ustalaniu rokowania przed wdrożeniem leczenia, powstało wiele nowych, bardziej skomplikowanych sposobów

innych autorów, być może z powodu trudności technicznych z uwidocznieniem połączeń tętniczo-tętnicznych w badaniu ultrasonograficznym.

Mimo wysiłków zmierzających do stworzenia takiej oceny zaawansowania choroby, która umożliwiałaby ustalanie rokowania co do szans powodzenia leczenia przed jego wdrożeniem, skala Quintero jak dotychczas jest najbardziej akceptowana przez większość lekarzy ze względu na swoją prostotę i logiczne uzasadnienie oceny pacjentek pod kątem ciężkości schorzenia (pojawianie się kolejnych, obarczonych coraz większą śmiertelnością objawów).

1.5.6.4. Leczenie

Zespół przetoczenia pomiędzy płodami, podobnie jak TAPS, może rozwinąć się na każdym etapie trwania ciąży. TAPS rozwija się jednak powoli i przebiega bez burzliwych objawów ze strony zarówno pacjentki jak i płodów, natomiast przebieg TTTS może być ostry i bardzo gwałtowny. Wystąpienie zespołu przetoczenia pomiędzy płodami w okresie bliskim porodu nie stanowi istotnego zagrożenia dla płodów, ponieważ możliwe jest wówczas bezpieczne ukończenie ciąży bez obaw o skutki wcześniactwa. W większości ośrodków uważa się, że TTTS pojawiający się po 32 lub 34 tygodniu ciąży nie wymaga leczenia, a jest wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego po ewentualnej stymulacji dojrzewania płuc kortykosterydami [10, 16, 30, 61].

Kortykosterydy

Narastanie wielowodzia u biorcy i zwiększanie się objętości macicy, zwłaszcza jeśli przebiega w szybkim tempie, powoduje skłonność do wystąpienia czynności skurczowej, niewydolności cieśniowo-szyjkowej lub przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Są to mechanizmy prowadzące do porodu przedwczesnego, który wiąże się z wysoką śmiertelnością i zachorowalnością noworodków [56]. Przyjmuje się, że pojawienie się objawów TTTS po 27 tygodniu ciąży pozwala przy odpowiednim postępowaniu uzyskać dobre wyniki leczenia. Stosuje się w takich sytuacjach przede wszystkim kortykosterydy w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu [16]. Najbardziej optymalny efekt ich działania uzyskuje się po 48 godzinach od rozpoczęcia terapii. Możliwa jest ocena dojrzałości płuc płodów i podjęcie decyzji o ukończeniu ciąży na tej podstawie. Wszystkie metody oceny dojrzałości płuc płodu polegają na określeniu zawartości pewnych substancji w płynie owodniowym. Obecnie najbardziej powszechne jest użycie do tego celu poziomu ciał lamelarnych albo stosunku lecytyny do sfingomieliny. Do tego celu konieczne jest pobranie płynu owodniowego, co jest obarczone pewnym ryzykiem powikłań, większym niż w ciąży pojedynczej, i nie we wszystkich ośrodkach takie postępowanie jest akceptowane [131, 134]. Niektórzy autorzy zalecają wykonanie cięcia cesarskiego po podaniu sterydów bez sprawdzania efektu ich działania [16], możliwa też jest ocena dojrzałości płuc płodu przy okazji wykonywanej amnioredukcji.

Tokoliza

Aby zapobiec porodowi przed podaniem i zadziałaniem pełnej dawki sterydów stosuje się tokolizę. Gama leków hamujących czynność skurczową jest dość szeroka: podaje się beta-mimetyki, blokery kanału wapniowego, nifedypinę, siarczan magnezu, lub agonistów receptorów oksytocynazowych. Niestety większość doniesień sugeruje, że tokoliza działa jedynie w pierwszych dobach jej stosowania i mimo, że pozwala na podanie sterydów, nie przedłuża w sposób istotny czasu trwania ciąży [28, 31, 43].

Glikozydy naparstnicy

Problem porodu przedwczesnego jest jednym z dwóch powodów zgonów płodów związanych z TTTS. Drugim powodem są zaburzenia krążenia i niedotlenienie. Przyczyny niewydolności krążenia u biorcy i niedotlenienia u dawcy opisane zostały powyżej. Nie jest możliwe efektywne leczenie niedokrwistości i wynikającego z niej niedotlenienia u dawcy transfuzjami dopłodowymi, ponieważ każda przetoczona krew w krótkim czasie trafia do biorcy i nie ma sensu, dopóki drożne są połączenia naczyniowe pomiędzy płodami. Istnieje natomiast możliwość poprawy wydolności krążenia biorcy – podanie glikozydów naparstnicy zwiększa siłę skurczu mięśnia serca i cofa lub opóźnia pojawienie się objawów niewydolności krążenia [24, 25, 56, 137]. Pamiętać jednak należy, że jest to efekt krótkotrwały. Przy istniejących połączeniach naczyniowych objętość krwi krążącej biorcy nadal wzrasta i mimo że leki na jakiś czas pozwalają uniknąć niewydolności krążenia, po przekroczeniu pewnej objętości serce mimo stosowania leków traci wydolność.

Amnioredukcja

Jeśli mechanizm prowadzący do porodu przedwczesnego polega na rozwieraniu się szyjki macicy bez występującej równoległej czynności skurczowej, bardziej skuteczna niż tokoliza okazuje się zwykle amnioredukcja [22, 100, 109]. Zmniejszenie objętości macicy hamuje proces rozwierania się szyjki i pozwala przedłużyć ciążę o kilka dni potrzebnych na uzyskanie dojrzałości płuc płodów.

Można stosować amnioredukcję seryjną w celu przedłużenia ciąży o kilka tygodni jeśli TTTS pojawił się na tyle wcześnie, że mimo podania sterydów poród nie daje szans na przeżycie dzieci. Zabiegi wykonuje się wówczas zwykle co kilka dni, bo tyle czasu zazwyczaj trwa ponowne narastanie wielowodzia [16]. Dużym mankamentem takiego zastosowania amnioredukcji jest brak istotnego wpływu na hemodynamikę krążenia obu płodów. Mimo zmniejszenia objętości płynu owodniowego biorcy postępuje niewydolność krążenia ponieważ nie zmniejsza się objętość krwi krążącej [22, 109]. Dawca również pozostaje coraz bardziej hypowolemiczny i niedotleniony. Uzyskany efekt przedłużenia czasu trwania ciąży zwiększa odsetek dzieci, które przeżywają, niestety duża część z nich (15-83%) prezentuje różne objawy trwałego uszkodzenia OUN [21, 64, 100, 103].

Septostomia

Przerwanie ciągłości błon rozdzielających powoduje wyrównanie objętości płynu owodniowego w obu workach owodniowych. Do pewnego momentu uważano, że nierówna objętość płynu owodniowego jest przyczyną postępujących zmian w krążeniu biorcy i dawcy a wykonanie septostomii może spowodować ich wycofanie [56]. Obecnie wiadomo, że istota zespołu polega na zaburzeniu przepływu krwi pomiędzy płodami i różnica w objętości płynu owodniowego jest tylko jej objawem. Septostomia z zawsze wykonywanym jednoczasowym upuszczeniem płynu owodniowego zwykle spowalnia postęp choroby, ale prawdopodobnie efekt ten zawdzięczany jest amnioredukcji [30, 56, 64]. Istotnym problemem tej metody leczenia jest tworzenie ciąży funkcjonalnie jednoowodniowej z ryzykiem kolizji pępowinowej [56].

Laserowa fotokoagulacja naczyń łączących

Patogeneza choroby polega na nieprawidłowym przepływie krwi przez połączenia naczyniowe pomiędzy płodami [30, 56, 64] i jedynie zamknięcie tych połączeń jest leczeniem przyczynowym. Stało się to możliwe w latach osiemdziesiątych, kiedy wyprodukowano fetoskopy pozwalające uwidocznić powierzchnię łożyska [25]. Przez drugi port lub torem roboczym płaszcza fetoskopu wprowadza się włókno laserowe. Światło laserowe dzięki skupieniu wiązki światła koaguluje bardzo precyzyjnie wybrane naczynie krwionośne, nie niszcząc tkanki łożyska w jego okolicy.

Pierwsze zabiegi fetoskopowe polegały na koagulacji naczyń przecinających miejsce przyczepu łożyskowego błon rozdzielających, przy czym nie zwracano uwagi na ich dalszy przebieg. Nazywano to nieselektywną koagulacją. Zamykane były wszystkie naczynia przekraczające tę linię, często zupełnie prawidłowe [25, 130]. Powodowało to ograniczenie powierzchni łożyska jednego lub obu płodów. Nietrudno wyobrazić sobie, co działo się, jeśli błony rozdzielające przechodziły w bezpośrednim sąsiedztwie jednego z przyczepów pępowin – zamknięcie znacznej części naczyń odchodzących od niego musiało powodować zgon płodu [30]. Obniżenie częstości zgonów wewnątrzmacicznych po zabiegach uzyskano po wprowadzeniu metody selektywnego zamykania naczyń – optyka fetoskopu poza technicznie wyjątkowo trudnymi przypadkami pozwala prześledzić przebieg naczyń krwionośnych [96, 136]. Zamykane są tylko naczynia stanowiące połączenie pomiędzy przyczepami pępowin. Kolejnym krokiem pozwalającym poprawić wyniki leczenia było wprowadzenie sekwencyjności zamykania naczyń – koagulacja w pierwszej kolejności naczyń którymi krew płynie do biorcy, a następnie tych prowadzących krew w przeciwnym kierunku pozwala maksymalnie wykorzystać efekt przepływu krwi od biorcy do dawcy po zamknięciu naczyń od dawcy do biorcy w trakcie zabiegu. Dzięki temu dawca zyskuje dodatkową objętość krwi od biorcy, co wydaje się zwiększać jego szanse na przeżycie [93].

Zamknięcie naczyń łączących na powierzchni łożyska powoduje gwałtowną zmianę objętości krwi krążącej zarówno u dawcy jak i u biorcy [128].

Zmniejszenie się przepływu krwi w żyłę pępowinową biorcy świadczy o zmniejszeniu się objętości krwi docierającej do jego krążenia z łożyska [9, 37, 128]. Mniej obciążone serce stopniowo poprawia swoją funkcję, zwiększa się kurczliwość mięśnia serca i cofają się objawy niewydolności krążenia. W badaniu echokardiograficznym obserwuje się zanikanie przepływu zwrotnego w przewodzie żylnym i zastawce trójdzielnej oraz pulsacji w żyłę pępowinową [7, 128]. U większości dzieci, nawet w grupie prezentującej nasilone zmiany w badaniu echokardiograficznym przed zabiegiem, po porodzie nie stwierdza się odchyień od normy w dokładnej ocenie serca [49].

Poprawa wydolności pracy serca u płodów, które przed zabiegiem prezentowały cechy obrzęku uogólnionego pozwala na jego wycofanie się, jakkolwiek proces ten w niektórych przypadkach jest długotrwały i wówczas należy rozważyć włączenie preparatów glikozydów naporstnicy w celu poprawy funkcji serca [128].

Przerośnięty mięsień serca (rycina 12) i istniejąca przed zabiegiem funkcjonalna atrezja pnia płucnego mogą być na tyle utrwalone, że po zabiegu może dojść do dalszego pogarszania się funkcji serca i zgonu płodu z tego powodu. U niektórych płodów zmiany w sercu utrzymują się do końca ciąży i obecne są po porodzie, rzadko jednak wymagają leczenia [49, 128].



Ryc. 12. Przerost mięśnia serca biorcy
Fig. 12. Hypertrophy of recipient's heart

tygodni po zabiegu fetoskopii, obserwuje się istotną różnicę w morfologii krwi pomiędzy dawcą i biorcą z tendencją do policytemii u biorcy [68, 70].

Innym mechanizmem powodującym utrzymywanie się różnicy w morfologii krwi płodów jest pozostanie niezauważonych i nieskoagulowanych połączeń naczyń, lub udrożnienie się zamkniętych w trakcie zabiegu naczyń [18]. Są to przyczyny ponownego pojawiania się czy utrzymywania się objawów zarówno TTTS jak i TAPS wymagających leczenia dostosowanego do wieku ciążowego i nasilenia zmian.

Zwiększenie objętości krwi krążącej u dawcy pozwala na przywrócenie prawidłowej funkcji nerek nawet u płodów, które nie produkowały moczu przez

W związku ze zmniejszeniem się objętości krwi krążącej biorca przestaje produkować nadmierną ilość moczu i zwykle nie narasta wielowodzie [3]. Zmiany w krążeniu tego płodu nie są jednak w stanie w krótkim czasie doprowadzić do powrotu prawidłowej morfologii krwi. Ponieważ średni czas przeżycia erytrocytów wynosi około 100 dni, policytemia utrzymuje się bardzo długo. Często nawet po porodzie, który odbywa się kilka

kilka tygodni. W przeciwieństwie do ludzi dorosłych mimo długotrwałej anurii możliwe jest odzyskanie pełnej wydolności nerek w stosunkowo krótkim okresie czasu. Powrót diurezy do normy przywraca prawidłową objętość płynu owodniowego [3].

Równolegle następuje wyrównanie oporu obwodowego i zwiększenie perfuzji tkanek. Cofają się zmiany w przepływie krwi w tętnicach pępowinowych i stopniowo zmniejsza się obrzęk tkanki podskórnej, znikają wysięki w jamach ciała [37]. Odzyskanie przez płód prawidłowej morfologii krwi wymaga dość długiego czasu, gdyż wyprodukowanie elementów morfotycznych przebiega znacznie wolniej niż zmiany hemodynamiczne.

Dawca z sytuacji znacznej hypowolemii, z sercem zaadaptowanym do zmniejszonej objętości krwi krążącej i układem wydzielniczym funkcjonującym z nastawieniem na kompensację tego stanu nagle staje w obliczu prawidłowej objętości płynów ustrojowych [128]. Zwiększa się przepływ krwi przez żyłę pępowinową, czyli obciążenie wstępne serca [9, 37, 55]. Mimo, że nie można tu mówić o hypowolemii, u niektórych płodów obserwuje się reakcje podobne do niewydolności krążenia wywołanej zbyt dużą objętością krwi krążącej. Pojawia się u nich przejściowo niedomykalność zastawki trójdzielnej, nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym, a nawet obrzęk uogólniony [37, 38, 128]. Jeśli cechy obrzęku nie wycofują się samoistnie można podjąć próbę leczenia glikozydami naparstnicy [24, 56, 137], ale jest to sytuacja, w której ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego po zabiegu zdecydowanie wzrasta. Obraz ten jest bardzo podobny do obrazu biocy w trzecim i czwartym stopniu zaawansowania TTTS przed leczeniem.

Wyniki leczenia

Wyniki leczenia opisywać można na wiele sposobów. Określenie tego, co uważa się za sukces terapii może być różne. Część autorów pisze o skuteczności wykonanego zabiegu w kontekście braku pozostawionych, drożnych połączeń naczyń, braku nawrotu choroby [18], braku powikłań pooperacyjnych w postaci przedwczesnego odpływania płynu owodniowego czy czynności skurczowej prowadzącej do poronienia lub porodu przedwczesnego [7, 9, 109, 133]. Innym określeniem niepowodzenia leczenia jest stwierdzenie obumarcia wewnątrzmacicznego płodu lub płodów [15, 30, 82].

Najbardziej jednak istotne dla pacjentek wydają się wskaźniki dotyczące urodzenia żywych dzieci, ich przeżycia po porodzie i rozwoju neurologicznego w późniejszym okresie. W efekcie leczenia uzyskuje się stosunkowo wysoki odsetek kobiet, które rodzą jedno lub dwoje żywych dzieci, i u których przynajmniej jedno dziecko przeżywa okres noworodkowy. Wiadomo z drugiej strony, że wiele z nich rodzi przedwcześnie dzieci z małą masą urodzeniową, co sprzyja trwałym uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego [3, 35, 69, 94]. Oceniając wyniki leczenia bierze się więc pod uwagę również częstość występowania Mózgowego Porażenia Dziecięcego (MPD) czy innych powikłań wcześniactwa.

1.6. Podsumowanie

Ciąża wielopłodowa jest słusznie traktowana już z założenia jako ciąża wysokiego ryzyka, a zespół przetoczenia pomiędzy płodami jest jednym z najważniejszych jej powikłań. Leczenie zabiegowe pozwoliło istotnie zmniejszyć umieralność okołoporodową związaną z tą chorobą, a modyfikacje technik operacyjnych i doskonalenie sprzętu z roku na rok poprawiają wyniki leczenia.

2. Cel pracy

Dotychczas nie opisano w literaturze miejsca, w którym należy koagulować naczynia łączące w trakcie wykonywania zabiegów fetoskopowej fotokoagulacji w zespole przetoczenia krwi pomiędzy płodami. Kontakty z wieloma ośrodkami europejskimi i amerykańskimi pozwoliły autorce stwierdzić, że ten element procedury fetoskopowej wykonywany jest wedle uznania operatora i nie ma żadnych ustaleń pozwalających na stworzenie rekomendacji czy wytycznych w tym temacie.

Pierwszym celem pracy było określenie, jaki sposób przeprowadzenia zamknięcia naczyń łączących pozwoli na uzyskanie najlepszych wyników leczenia.

Czynniki prognostyczne, traktowane jako pojedyncze elementy, jak i w formie proponowanych dotychczas klasyfikacji zaawansowania choroby, nie mają jednoznacznego przełożenia na wyniki leczenia. Rokowanie jest zatem ustalane dla całej grupy pacjentek leczonych fetoskopowo, niezależnie od stopnia ciężkości zespołu.

Drugim celem prowadzonej analizy było określenie czynników prognostycznych pozwalających na ustalanie rokowania u ciężarnych przed przystąpieniem do zabiegu, w trakcie jego wykonywania oraz po upływie pierwszego tygodnia po fetoskopii. Takie obserwacje miały posłużyć do stworzenia skali opisującej zaawansowanie choroby, korelującej z uzyskiwanymi wynikami leczenia: urodzeniem przynajmniej jednego lub dwojga żywych dzieci, ich przeżyciem do końca okresu noworodkowego i późniejszym rozwojem neurologicznym.

3. Materiał i metody

3.1. Grupa badania

Materiał stanowiły 94 pacjentki, które trafiły do Kliniki Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od kwietnia 2005 do lipca 2010 roku z rozpoznaniem zespołu przetoczenia pomiędzy płodami i zostały zakwalifikowane do leczenia fetoskopowego. Trzy pacjentki (3,2%) operowane były dwukrotnie z powodu nawrotu choroby, analiza obejmuje więc 97 zabiegów.

Kryteria rozpoznania TTTS i kwalifikacji do zabiegu przyjęto zgodnie z wytycznymi Quintero [95]:

- ciąża jednokosmówkowa dwuowodniowa (bliźniacza lub o większej liczbie płodów),
- wielowodzie w worku owodniowym biorecy (maksymalna kieszeń płynowa równa lub większa niż 8 cm),
- małowodzie w worku owodniowym dawcy (maksymalna kieszeń płynowa równa lub mniejsza niż 2 cm).

3.2.. Wykonywane badania i procedury

Kosmówkowość oceniana była na podstawie badania ultrasonograficznego z pierwszej połowy ciąży dostarczonego przez pacjentkę. Badania ultrasonograficzne kwalifikujące do zabiegu oraz kontrolne po zabiegu w trakcie pobytu w szpitalu wykonywano na trzech aparatach ultrasonograficznych: Accuvix V20 Prestige i Accuvix XQ firmy Medison oraz Elegra firmy Siemens.

Maksymalna kieszeń płynowa mierzona była zgodnie ze standardem (w ułożeniu pacjentki na plecach, największy wymiar przednio-tylny przestrzeni płynowej nie zawierającej części drobnego płodu i pępowiny). W przypadkach, w których wcześniej wykonywano amnioredukcje, MVP biorecy mniejsza niż 8 cm w momencie przyjęcia do zabiegu nie była traktowana jako kryterium dyskwalifikujące.

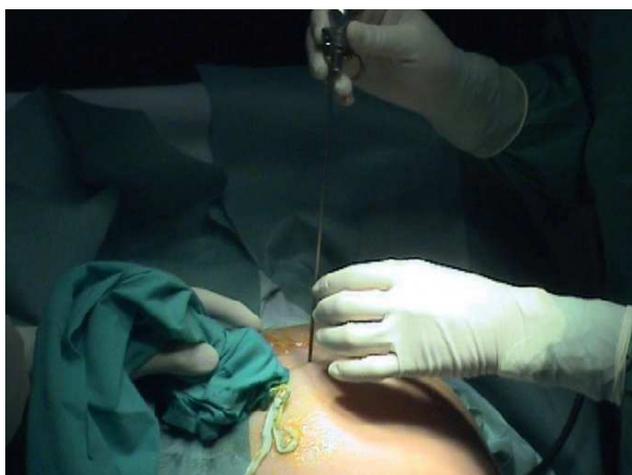
U ciężarnych z potwierdzonym rozpoznaniem TTTS wykonywano następnie badanie ultrasonograficzne umożliwiające określenie stopnia zaawansowania

według Quintero [95]. Do pierwszego stopnia kwalifikowano ciężarne, u których poza wymienionymi powyżej cechami nie stwierdzano w badaniu ultrasonograficznym żadnych cech kwalifikujących do wyższych stopni zaawansowania. Brak możliwości wizualizacji pęcherza moczowego u dawcy stanowił kryterium kwalifikujące do stopnia drugiego. Obecność CAD, czyli cech nieprawidłowych przepływów w najbardziej istotnych naczyniach krwionośnych, do których Quintero włączył przewód żylny, żyłę i tętnicę pępowinową, pozwalała zaliczyć pacjentkę do trzeciego stopnia zaawansowania, niezależnie od obecności pęcherza moczowego u dawcy (w przypadkach jego obecności mówi się o nietypowym stopniu trzecim lub o stopniu 3a). Do czwartego stopnia zaawansowania włączano ciężarne z obrzękiem uogólnionym u przynajmniej jednego płodu, a do piątego – po obumarciu przynajmniej jednego płodu. Do zabiegów kwalifikowano ciężarne od pierwszego do czwartego stopnia zaawansowania.

U każdej pacjentki w trakcie badania ultrasonograficznego obliczano szacowaną masę płodu (*Estimated Fetal Weight* – EFW) przy użyciu wzoru Hadlock 2 uwzględniającego pomiar wymiaru dwuciemieniowego (*BiParietal Diameter* – BPD), obwodu brzuszka oraz długości kości udowej. Następnie określano masę płodu w centylach zgodnie z siatką centylową dostępną w oprogramowaniu używanego ultrasonografu. Hypotrofię płodu rozpoznawano przy szacowanej masie płodu poniżej 10 centyla.

Po zakwalifikowaniu pacjentki do leczenia operacyjnego proszono ciężarną o przeczytanie informatora, przeprowadzano z nią rozmowę wyjaśniającą oraz uzyskiwano pisemną zgodę na leczenie. Proponowano wszystkim pacjentkom sekwencyjną selektywną fotokoagulację laserową naczyń łączących drogą fetoskopową (QSLPCV – *sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels*), na której stosowanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej. Zabiegi wykonywało dwóch operatorów.

Pierwsze trzy zabiegi operacyjne przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym dożylnym, wszystkie kolejne – w znieczuleniu miejscowym ewentualnie z zastosowaniem środków przeciwbólowych (Fentanyl) lub sedacji (Relanium, Dormicum). Po określeniu miejsca wejścia fetoskopu na podstawie położenia łożyska, płodów oraz przyczepów pępowin sprawdzano przy pomocy opcji Power Doppler rozmieszczenie naczyń krwionośnych w obrębie tkanki podskórnej i mięśnia macicy w tej okolicy. Odkazano następnie skórę i po nacięciu skóry wprowadzano płaszcz fetoskopu bez użycia trokarów, pod kontrolą ultrasonograficzną (rycina 13). Stosowano płaszcze o średnicy 3 i 3,8 mm. Po usunięciu mandrynu wprowadzano optykę o średnicy 2 mm (półsztywną Hopkins II, sztywną Hopkins II Straight Forward Telescope 0° lub Hopkins II Forward-Oblique Telescope 30° firmy STORZ). Lokalizowano przyczep błon rozdzielających, pępowinę biorcy i w miarę możliwości pępowinę dawcy, co umożliwiała prześledzenie naczyń krwionośnych na powierzchni łożyska i określenie ich przynależności do biorcy lub dawcy. Następnie podążając za naczyniami biorcy zmierzającymi od



Ryc. 13. Wprowadzenie płaszcza fetoskopu do jamy macicy pod kontrolą USG

Fig. 13. Introduction of the fetoscope sheath to the uterine cavity under ultrasound guidance

przyczepu łożyskowego pępowiny w kierunku dawcy określano dokładnie położenie podziału łożyska pomiędzy płody i identyfikowano naczynia łączące.

Kolejnym krokiem była koagulacja naczyń łączących. Używano do tego celu lasera diodowego o mocy 25 – 50 W z włóknem o średnicy 600 µm, stosując najniższą skuteczną moc. Koagulację uznawano za skuteczną w momencie, w którym naczynie przybierało barwę białą lub jasnoszarą i przy kontroli po kilku minutach nie uwi-

doczniał się w tym miejscu przepływ krwi (barwa ciemnoczerwona lub czarna).

Wszystkie zabiegi operatorzy starali się wykonywać selektywnie, czyli koagulowano tylko naczynia łączące pozostawiając drożne naczynia przekraczające miejsce przyczepu błon płodowych czy podziału łożyska pomiędzy płody, ale nie posiadające połączenia z drugim płodem. Kolejność koagulacji naczyń była określona zgodnie z opracowaną przez Quintero metodą sekwencyjną – najpierw koagulowano naczynia prowadzące krew od dawcy do biorcy, aby maksymalnie ograniczyć zmniejszenie objętości krwi krążącej u dawcy, następnie połączenia od biorcy do dawcy, a na końcu połączenia tętniczo-tętnicze i żylny-żylny. W przypadkach trudności technicznych odstępowano od sekwencyjności koagulacji, w skrajnych sytuacjach również od selektywności.

Ze względu na brak określenia w literaturze miejsca koagulacji naczyń łączących w początkowym okresie (do końca stycznia 2007 roku) koagulowano każde naczynie w miejscu najłatwiej dostępnym. Ze względu na niższe ciśnienie najczęściej były to żylny naczynia odprowadzające krew od połączenia, ale nie przykładano do wyboru miejsca koagulacji istotnej wagi i nie odnotowywano tego w protokole operacyjnym, w związku z czym nie ma możliwości dokładnej analizy miejsca koagulacji w tej grupie pacjentek. Potraktowano ją jako grupę koagulacji w miejscu losowo wybranym. Od lutego 2007 roku, pod wpływem nieopublikowanej opinii Quintero o lepszych wynikach koagulacji strony tętniczej połączenia, niezależnie od tego, czy tętnica należała do dawcy czy biorcy, wykonywano zabiegi w ten sposób. W lutym 2008 roku, ze względu na znaczny wzrost częstości występowania mózgowego porażenia dziecięcego u dzieci z ciąż zoperowanych poprzednio stosowaną metodą, wprowadzono własną modyfikację techniki zabiegowej – miejsce koagulacji wybierano po stronie biorcy, niezależnie od kierunku przepływu krwi.

W celu orientacyjnej obiektywizacji proporcji naczyń prowadzących krew od dawcy do biorcy i od biorcy do dawcy wprowadzono współczynnik TZ-ZT (tętnica-żyła minus żyła-tętnica). Operator oceniał subiektywnie średnicę połączeń naczyniowych w sposób następujący: połączenie o małej średnicy – 1 punkt, średniej wielkości – 2 punkty, dużej średnicy – 3 punkty, rozgałęzione – 4 punkty. Sumę punktów dla połączeń tętnic biorcy z żyłami dawcy odejmowano od sumy obliczonej dla naczyń prowadzących krew od dawcy do biorcy (tętnice dawcy – żyły biorcy), pomijając połączenia tętniczo-tętnicze i żylnno-żylnne. Uzyskany w ten sposób współczynnik był tym wyższy, im większa była przewaga naczyń prowadzących krew od dawcy do biorcy nad naczyniami prowadzącymi krew w przeciwnym kierunku i im bardziej niezrównoważony wydawał się przepływ.

Pacjentki w okresie przed- i pooperacyjnym nie otrzymywały profilaktycznej tokolizy ani nie stosowano profilaktyki przeciwzakrzepowej. Po zabiegu większości pacjentek podawano profilaktycznie antybiotyki (amoxycylinę, amoxycylinę z kwasem klawulanowym lub erytromycynę). Inne leczenie włączano w zależności od pojawiających się objawów lub nieprawidłowych wyników badań dodatkowych podobnie jak w ciąży nie obciążonej zespołem przetoczenia pomiędzy płodami.

Po zabiegu operacyjnym zalecano kontrolne badanie ultrasonograficzne z oceną echokardiograficzną w pierwszej, trzeciej i siódmej dobie. Wypis pacjentki do domu uzależniony był zarówno od stanu ciężarnej, jak i wyników badań ultrasonograficznych płodów.

3.3. Ocena wyników leczenia

Stratą ciąży określano poród lub poronienie do końca 24 tygodnia ciąży [91,109].

Wyniki leczenia określano przy pomocy ogólnie przyjętych wskaźników: przeżycie przynajmniej jednego płodu i przeżycie obu płodów do porodu oraz odsetka dzieci przeżywających do końca okresu noworodkowego. Jako dodatkowe parametry opisujące wyniki leczenia przyjęto: występowanie wczesnych powikłań pooperacyjnych takich jak przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM – *Preterm Rupture Of Membranes*) czy obumarcie płodu, czas, jaki upłynął od zabiegu do porodu, czas trwania ciąży, masy urodzeniowe dzieci, powikłania okresu noworodkowego oraz trwałe uszczerbki na zdrowiu u dzieci.

Analizy dotyczące wieku ciążowego w dniu zabiegu i w dniu porodu przeprowadzono zarówno dla obliczonych ukończonych pełnych tygodni ciąży jak i dla liczby dni, które upłynęły od początku ostatniej miesiączki do oznaczonej daty. Ponieważ wyniki były w obu przypadkach takie same, posługiwano się w pracy wiekiem ciążowym wyrażonym w skończonych tygodniach ciąży.

Dane na temat leczonych kobiet uzyskano z historii chorób oraz z telefonicznych i ankietowych informacji od pacjentek lub ich partnerów. Część kobiet

przesłało historie chorób dzieci z oddziałów, na których przebywały one po porodzie.

3.4. Metody opracowania statystycznego

Wszystkie dane gromadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office 2010 Pro Excel Worksheet. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu systemu R (www.r-project.org) na platformie Linux.

Rozkład zmiennych sprawdzano przy użyciu testu Shapiro-Wilk'a. Dla zmiennych o rozkładzie normalnym podawano średnią i odchylenie standardowe, dla pozostałych zmiennych – medianę i zakres wartości. Do określenia związków pomiędzy zmiennymi logicznymi stosowano test proporcji dla prób niezależnych, jeśli natomiast zmienne nie spełniały warunków tego testu – test χ^2 Pearsona. Test χ^2 Pearsona używany był również w celu analizy zależności pomiędzy zmiennymi dyskretnymi lub między zmiennymi dyskretnymi a logicznymi. Związki zmiennych dyskretnych i liczbowych analizowano używając testu F. Związki między zmiennymi logicznymi a zmiennymi liczbowymi analizowano testem rang Kruskala-Wallisa. Związki pomiędzy zmiennymi liczbowymi analizowano używając korelacji rang Spreamana lub korelacji Pearsona. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

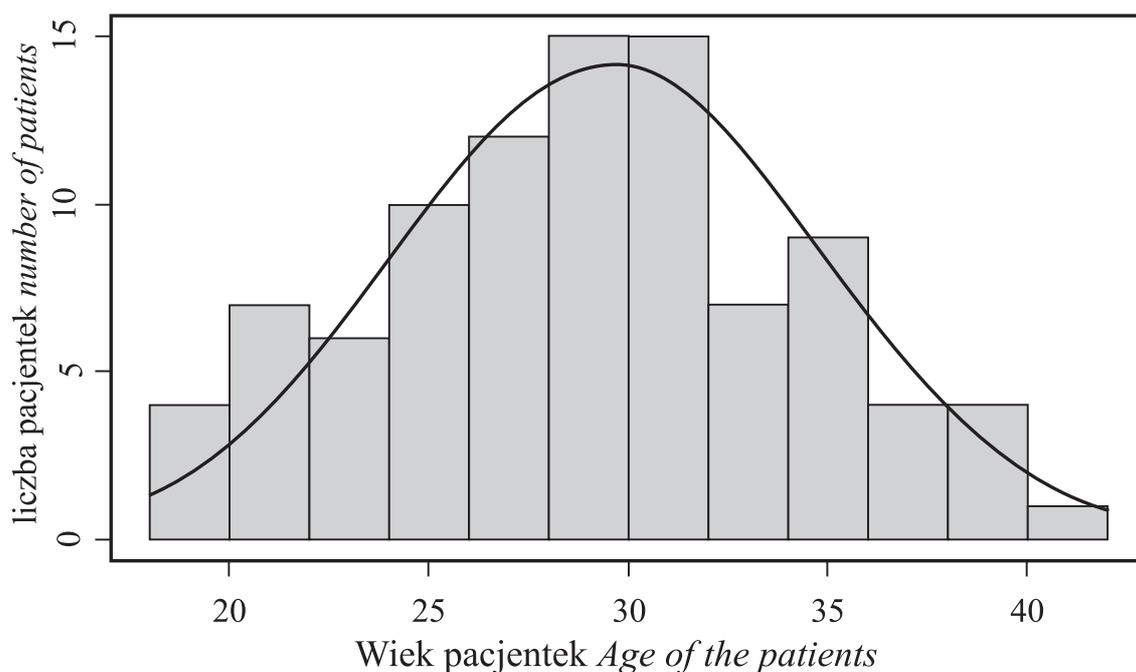
4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy badanej

Wśród 94 ciężarnych operowanych fetoskopowo w Klinice Położnictwa w analizowanym okresie większość stanowiły pierwiastki – 52 pacjentki (55,3%). Jeden poród przebyty wcześniej podawały 34 kobiety (36,2%), dwa porody – 6 ciężarnych (6,4%) i dwie ciężarne (2,1%) – trzy porody.

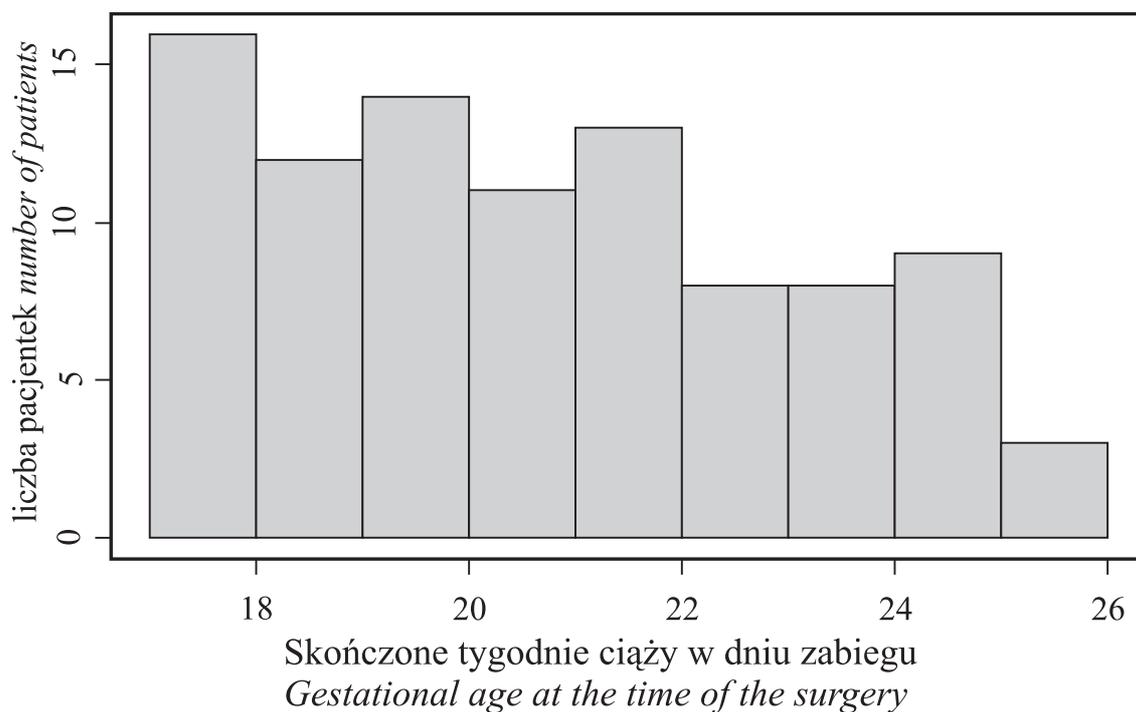
Wiek pacjentek wahał się od 19 do 42 lat – średnia wyniosła 29,5 ($\pm 5,3$) roku. Mediana wieku ciążowego, w którym wykonywano zabieg fetoskopii wynosiła skończone 21 tygodni ciąży (od ukończenia 17. do końca 27. tygodnia). Rozkład wieku pacjentek oraz zaawansowania ciąży przedstawiono na rycinie 14.

Rozkład grup krwi ciężarnych wśród pacjentek był typowy dla populacji polskiej: 26 kobiet (29,9%) miało grupę krwi 0, 35 kobiet (40,2%) grupę A, 22 (25,3%) – B i 4 (4,6%) – AB. Czynniki Rh był dodatni u 76 kobiet (87,4%)



Ryc. 14a. Rozkład wieku pacjentek w dniu wykonania zabiegu fetoskopii

Fig. 14a. Distribution of the patient's age at the day of fetoscopy



Ryc. 14b. Rozkład wieku ciążowego wyrażonego w skończonych tygodniach ciąży w momencie wykonania zabiegu

Fig. 14b. Distribution of the gestational age in weeks at the time of the surgery

a ujemny u jedenastu (12,6%). U siedmiu pacjentek, które w momencie przyjęcia do Kliniki posiadały wynik wcześniej wykonanego oznaczenia grupy krwi i nie powtarzano tego badania w trakcie hospitalizacji, w historii choroby nie została zachowana jego kopia.

U większości pacjentek w momencie przyjęcia do Kliniki wykonywano badanie mikrobiologiczne wymazu z kanału szyjki macicy. Wykonano je u 64 kobiet, u 39 (60,9%) było ono ujemne, u 25 (39,1%) wyhodowano drobnoustroje chorobotwórcze i włączono stosowną antybiotykoterapię. Ponieważ część pacjentek wymagała leczenia operacyjnego przed uzyskaniem wyniku posiewu, antybiotykoterapię celowaną rozpoczynano u nich po wykonaniu zabiegu fetoskopii. Pacjentki, które miały ujemny wynik badania bakteriologicznego, badanie to nie było u nich wykonywane lub nie był jeszcze znany jego wynik otrzymywały profilaktycznie antybiotyk po zabiegu zgodnie z aktualnie obowiązującą procedurą Szpitala.

Wśród kobiet skierowanych do Kliniki, siedem ciężarnych (7,4%) było leczonych wcześniej amnioredukcjami – u jednej pacjentki wykonano ich pięć, upuszczając łącznie 4700 ml płynu owodniowego, u jednej ciężarnej amnioredukcję powtórzono czterokrotnie, ale objętość upuszczonego płynu owodniowego nie została podana, u jednej kobiety wykonano dwie amnioredukcje i również nie była odnotowana objętość upuszczonego płynu, u trzech pacjentek wykonano po jednej amnioredukcji upuszczając odpowiednio 150, 1500 i 2800 ml płynu owodniowego. Innych metod leczenia TTTS przed przyjęciem do Kliniki u opisywanych kobiet nie stosowano.

Na podstawie wywiadu oraz posiadanych przez pacjentki wyników badań ultrasonograficznych ustalano wiek ciążowy, w którym po raz pierwszy pojawiły się objawy zespołu przetoczenia pomiędzy płodami. Z uzyskanych danych wynikało, że TTTS rozwinął się u nich najwcześniej w 13, najpóźniej w 26 tygodniu ciąży, z medianą równą ukończonym 20 tygodniom.

Kwalifikacja do zabiegu odbywała się po przyjęciu ciężarnej do Kliniki. Najczęściej na podstawie informacji od lekarza kierującego oceniano wstępnie, czy chora wymaga natychmiastowej interwencji i weryfikowano tę ocenę w momencie przybycia do Kliniki. W trakcie zbierania wywiadu oraz badania przedmiotowego określano istnienie wskazań do leczenia fetoskopowego oraz opisywano stan pacjentki i płodów. W dwóch przypadkach zagrożenie porodem przedwczesnym oceniono na tak istotne, że w momencie przybycia ciężarnej do Kliniki wykonano amnioredukcję i upuszczono u jednej ciężarnej 2000 ml, u drugiej 1500 ml płynu owodniowego. Mimo istniejącego prawdopodobieństwa, że obecna w płynie owodniowym po amniocentezie krew uniemożliwi koagulację naczyń łączących podjęto decyzję o wykonaniu fetoskopii, które w obu przypadkach zakończyły się sukcesem – obie pacjentki z zachowaną ciążą i obydwoma płodami żywymi wypisano do domu. Jedna pacjentka z zaawansowanym poronieniem (4 cm rozwarcia), przy braku czynności skurczowej w momencie podejmowania decyzji na temat dalszego postępowania, została zakwalifikowana do leczenia zabiegowego. Mimo wykonania zabiegu i amnioredukcji oraz zastosowania tokolizy nie udało się zahamować postępu poronienia i dokonało się ono kilka godzin później.

Ze względu na objawy niewydolności cieśniowo-szyjkowej u dziewięciu z przyjętych 94 pacjentek przed zabiegiem fetoskopii założono szew okrężny. Jedenaście pacjentek przed zabiegiem wymagało podawania leków tokolitycznych z powodu rozwijającej się czynności skurczowej (rycina 15).



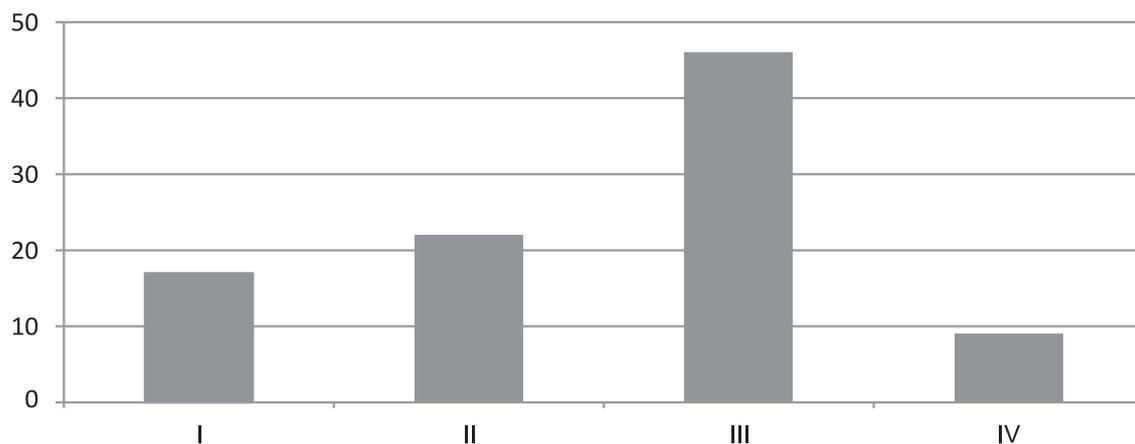
Ryc. 15. Pacjentki leczone amnioredukcjami, szwem okrężnym i lekami tokolitycznymi przed zabiegiem fetoskopii

Fig. 15. *Amnioreduction, cerclage and tocolysis before surgery*

Pacjentki, które kwalifikowały się do zabiegu w dniu przyjęcia do Kliniki przygotowywano do zabiegu na najbliższy dzień roboczy. Dłuższy pobyt w Oddziale

wynikał z niespełniania kryteriów TTTS w dniu przyjęcia, braku niezbędnych wyników badań laboratoryjnych lub możliwości organizacyjnych przygotowania sprzętu i pacjentki do zabiegu operacyjnego. Mediana czasu pobytu w Klinice przed wykonaniem zabiegu wynosiła 2 dni i czas ten wahał się od 0 (zabieg wykonany w dniu przyjęcia) do 20 dni.

Zaawansowanie TTTS było określane najczęściej jako III stopień według klasyfikacji Quintero (rycina 16)



Ryc. 16. Liczba pacjentek zakwalifikowanych do poszczególnych stopni zaawansowania choroby według Quintero w momencie wykonania zabiegu.

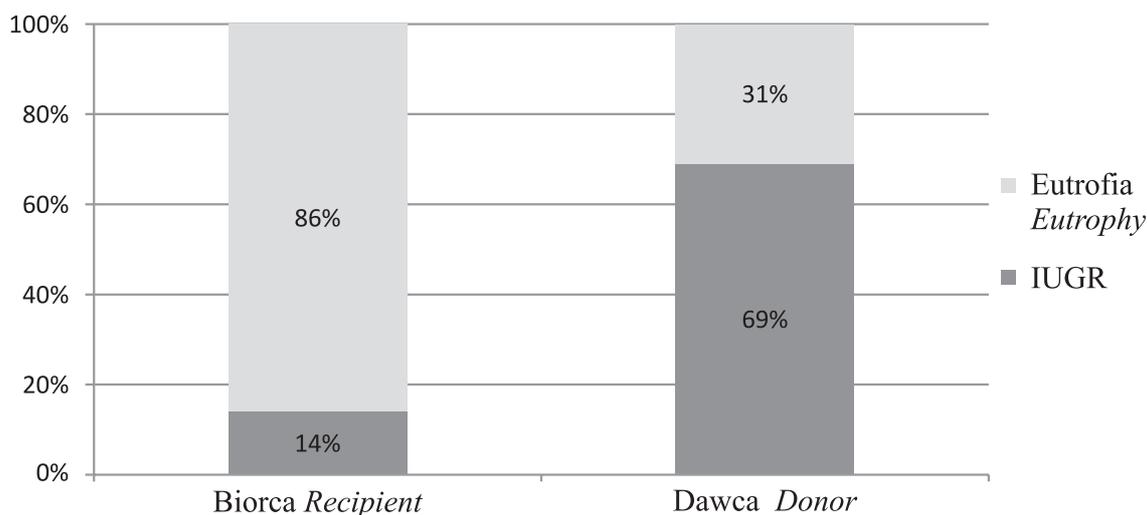
Fig. 16. Quintero stage distribution at the time of surgery.

4.2. Wyniki badania ultrasonograficznego przed zabiegiem

Mediana wymiaru maksymalnej kieszeni płynu owodniowego u biorecy wynosiła 10,8 cm. U jednej pacjentki, u której przed przyjęciem do szpitala wykonywano amnioredukcje, MVP nie spełniała w momencie podejmowania decyzji o zabiegu kryteriów TTTS i wynosiła 4,2 cm. Prawdopodobnie było to spowodowane zmniejszeniem diurezy wywołanym zmniejszeniem przepływu w tętnicach kłębkowych nerek płodu przy obrzęku uogólnionym znacznego stopnia. U pozostałych kobiet MVP biorecy wahała się pomiędzy 8 a 20 cm. Mediana MVP dawcy wynosiła 0cm i mieściła się w zakresie 0 do 2 cm.

Mediana masy biorców wynosiła 411 g (od 146 do 1095), mediana oceny masy w centylach – 49 centyl (od 1 do 99). Mediana szacowanej masy dawców wynosiła 284 g (od 88 do 843), a jej oceny w centylach – pierwszy centyl (od 1 do 81), co stanowiło istotnie mniej, niż w grupie dawców (test rang Krukala-Wallisa dotyczący szacowanej masy płodu wyrażonej w gramach – $p < 0,001$, wyrażonej w centylach – $p < 0,001$). IUGR jako choroba towarzysząca rozpoznany

został u 12 biorców w grupie 89 kobiet, u których dokładnie określono wiek ciąży i odnotowano szacowaną masę płodów (13,5%) i u 62 (69,7%) dawców. Hypotrofia występowała statystycznie istotnie częściej u dawców niż u biorców (test proporcji; $p < 0,001$), co przedstawiono na rycinie 17. Pacjentki u których szacowana masa obu płodów mieściła się w zakresie normy (23 kobiety) stanowiły 26,1% tej grupy.



Ryc. 17. Występowanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR) u biorców i dawców u ciężarnych z zespołem przetoczenia pomiędzy płodami przed zabiegiem fetoskopii

Fig. 17. Frequency of Intrauterine Growth Restriction (IUGR) among donors and recipients in patients with twin to twin transfusion syndrome before fetoscopy

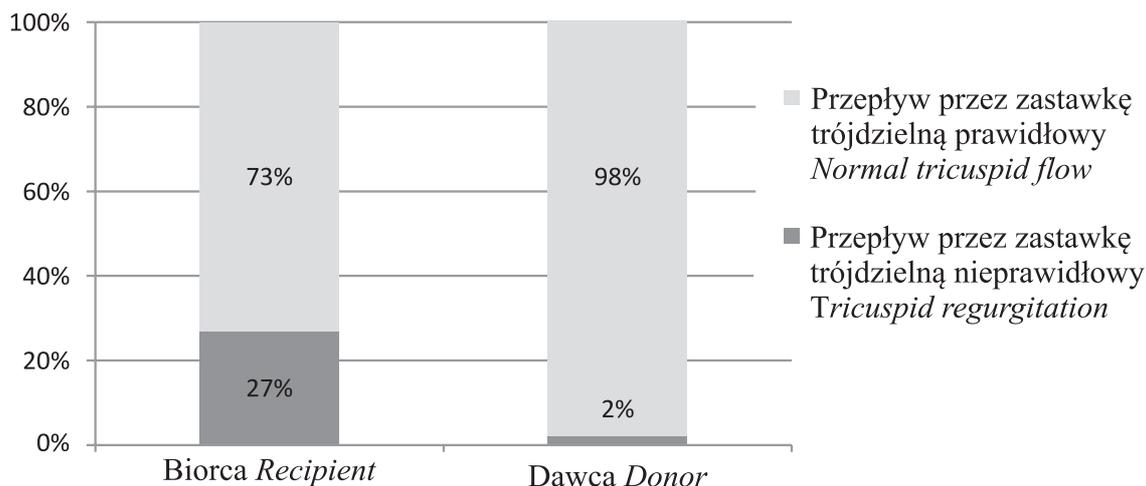
W badanej grupie u 91 pacjentek zaznaczono w wyniku badania USG, czy pęcherz moczowy był widoczny i nie zaobserwowano go w trakcie badania u 60 (65,9%) ciężarnych.

Trzeci stopień zaawansowania charakteryzuje się zaburzeniami krążenia, które mogą dotyczyć zarówno dawcy jak i biorcy. Wśród 89 ciężarnych, u których wykonano pełne badanie dopplerowskie nieprawidłowe jego wyniki odnotowano u 48 kobiet (53,9%). Stwierdzano je zarówno u wszystkich ciężarnych w III stopniu zaawansowania, jak i u sześciu z dziewięciu pacjentek zakwalifikowanych do czwartego stopnia. W badanej grupie, 27 biorców (30,3% wszystkich biorców) i 33 dawców (37,1% wszystkich dawców) prezentowało zaburzenia krążenia – częstość ich występowania u biorców i dawców była podobna (test χ^2 Pearsona; $p=0,433$).

Maksymalna prędkość przepływu skurczowego w tętnicy środkowej mózgu (MCA PSV – *Middle Cerebral Artery Peak Systolic Volume*) zmierzona została w sposób zgodny ze standardem u 44 biorców – u pozostałych nie było możliwości wykonania prawidłowego pomiaru lub wiek ciąży nie pozwalał na jego interpretację. Mediana prędkości wynosiła 26 cm/s. Wśród dawców udało się wykonać pomiar u 40 płodów i średnią prędkość określono na 27,5 cm/s u dawców.

Prędkości te nie różniły się istotnie statystycznie (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,782$). Przepływ sugerował niedokrwistość u 5 biorców (11,4%) i 4 dawców (10,0%).

W ramach badania ultrasonograficznego przed wykonaniem zabiegu fetoskopii u 89 ciężarnych udało się określić przepływ krwi przez zastawkę trójdzielną u obu płodów. Wyniki przedstawiono na rycinie 18. Przepływ zwrotny występował istotnie częściej u biorców niż u dawców (test χ^2 Pearsona; $p<0,001$).



Ryc. 18. Występowanie niedomykalności zastawki trójdzielnej u biorców i dawców w badaniu ultrasonograficznym przed zabiegiem

Fig. 18. Tricuspid regurgitation in recipients and donors in ultrasound examination performed before surgery

Obrzęk uogólniony stwierdzono u dziewięciu biorców co stanowiło 9,6%, natomiast nie obserwowano obrzęku przed zabiegiem u żadnego z dawców.

Łożysko było zlokalizowane na ścianie tylnej u 50 (54,4%), na ścianie przedniej u 38 (41,3%) i bocznej u 4 kobiet (4,3%).

4.3. Przebieg zabiegu

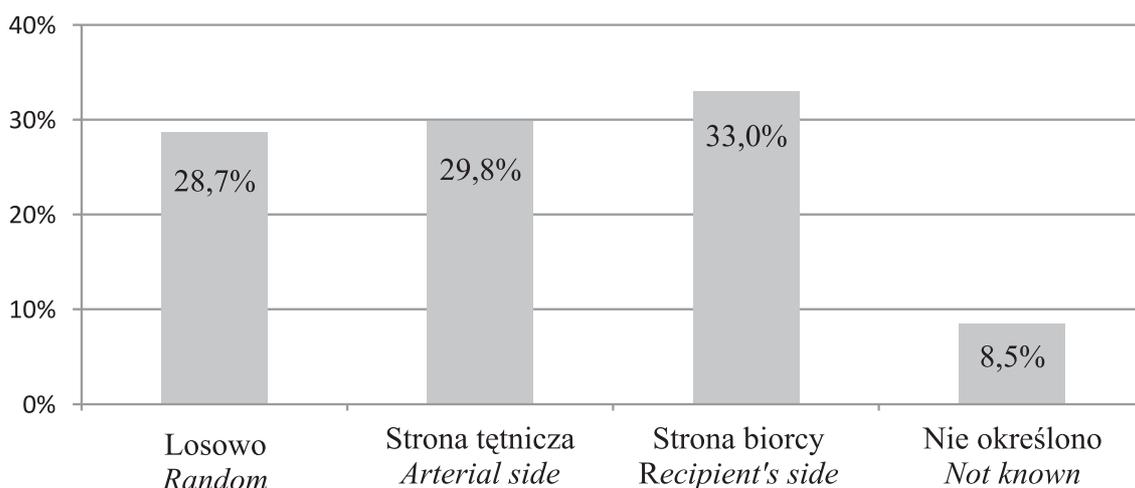
Amnioredukcji w trakcie zabiegu dokonano u 61 kobiet (72,6%) spośród 84, u których informacja na ten temat znalazła się w opisie zabiegu. Mediana objętości amnioredukcji wynosiła 1500 ml i objętość ta wahała się od 20 do 4500 ml.

Podczas wszystkich zabiegów podejmowano próbę koagulacji naczyń w sposób selektywny i sekwencyjny zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale „Materiał i metody”. Nie brano pod uwagę kolejności, miejsca koagulacji naczyń, ich rodzaju i średnicy przy zabiegach wykonywanych po raz drugi u tej samej pacjentki ze względu na zmienione wcześniejszą koagulacją warunki. Selektowność zabiegu udało się zachować u wszystkich pacjentek, natomiast zasadę sekwencyjnego zamykania naczyń zrealizowano u 74 ciężarnych (78,7%), u 13 (13,8%)

zabieg wykonano niesekwencyjnie, u siedmiu pacjentek (7,5%) przebieg zabiegu nie pozwolił na jednoznaczną ocenę sekwencyjności.

Koagulację naczyń w sposób losowy przeprowadzono u 27 kobiet, po stronie tętniczej połączenia u 28 ciężarnych, po stronie biorcy u 31 pacjentek. Nie określono miejsca koagulacji na podstawie opisu zabiegu u 8 kobiet (rycina 19).

Liczba skoagulowanych naczyń mieściła się w zakresie od 1 do 10 z medianą równą 5. Średnia punktacja TZ-ZT wyniosła 4,6 punktu przy odchyleniu standardowym wynoszącym 3,4.



Ryc. 19. Miejsce koagulacji połączeń naczyniowych w czasie fetoskopowego leczenia TTTS

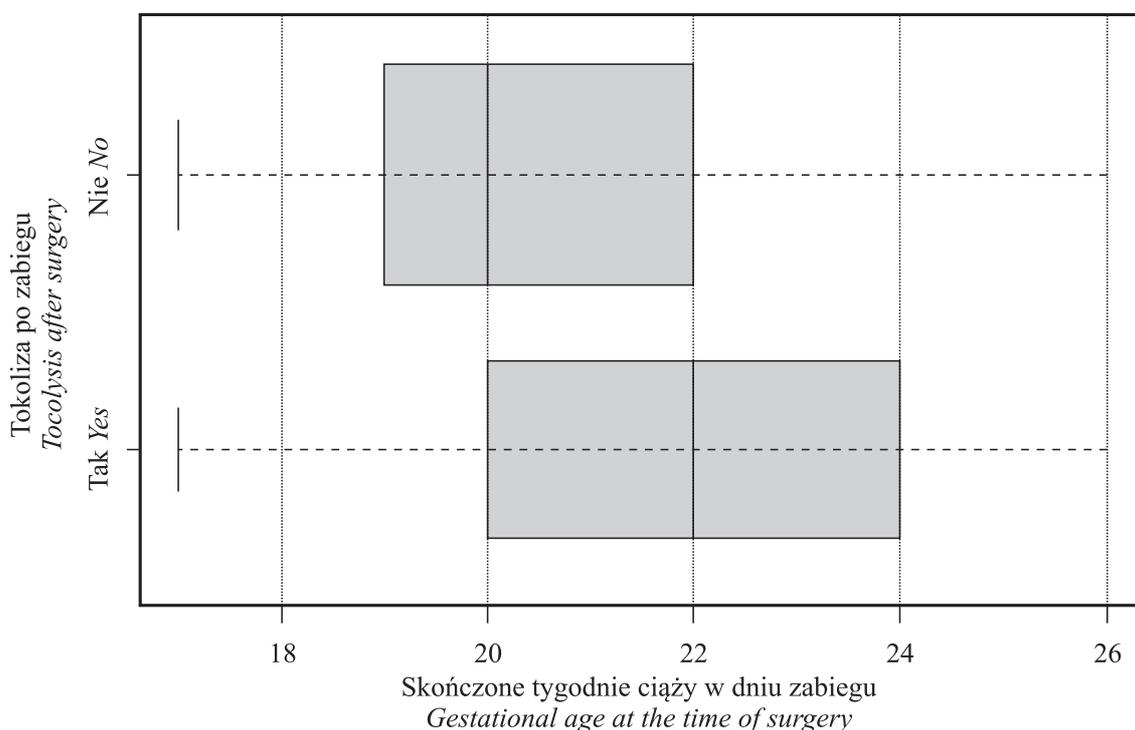
Fig. 19. Place of coagulation of communicating vessels at the fetoscopic treatment of TTTS

4.4. Przebieg pooperacyjny

4.4.1. Czynność skurczowa, poronienie lub poród przedwczesny

W badanej grupie 94 ciężarnych u 38 (40,4%) w czasie pierwszych 7 dni po zabiegu stwierdzono wystąpienie regularnej czynności skurczowej wymagającej podania leków tokolitycznych. Zdarzało się to istotnie częściej w bardziej zaawansowanych ciążach (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,004$) co przedstawiono na rycinie 20.

W grupie 85 kobiet ze znanym przebiegiem ciąży do momentu jej ukończenia i dokładnie określonym wiekiem ciążowym, u 23 pacjentek (27,1%) odnotowano poronienie lub poród przedwczesny przed upływem czterech tygodni od wykonanego zabiegu. U 10 kobiet (11,8%) doszło do poronienia do końca 22 tygodnia ciąży. Kobiety, u których odbyło się poronienie lub poród przed końcem 24 tygodnia ciąży stanowiły 20% całej grupy (17 pacjentek).



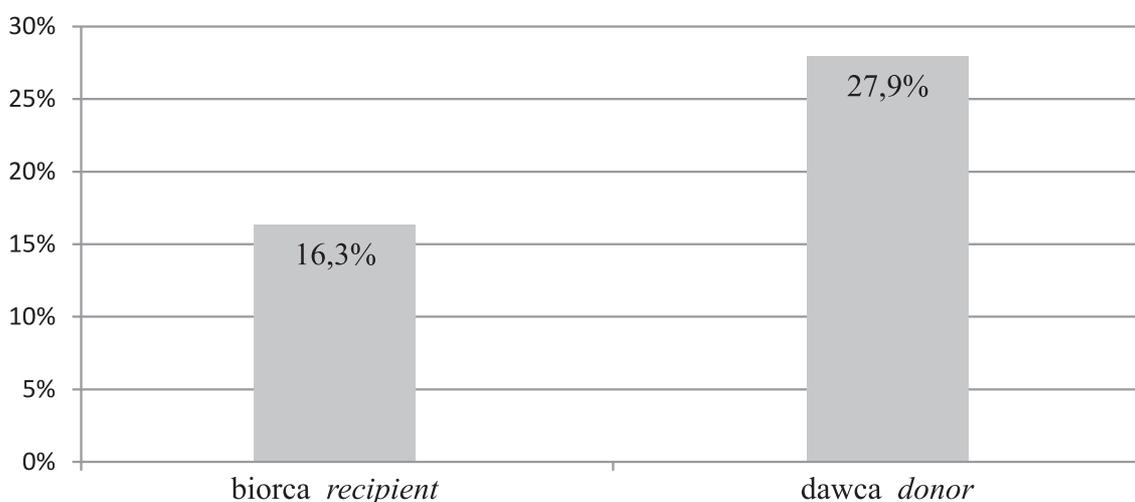
Ryc. 20. Konieczność stosowania tokolizy po zabiegu fetoskopii w zależności od wieku ciążowego
Fig. 20. Tocolysis use after fetoscopy in correlation to the gestational age

4.4.2. PROM

W grupie zoperowanych 94 kobiet przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego (PROM) w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu wystąpiło u czterech ciężarnych (4,2%). W grupie 86 pacjentek, których losy zostały prześledzone do końca ciąży, PROM wystąpił przed końcem 24 tygodnia ciąży u 4 ciężarnych (4,7%), z czego dwie ciąży zakończyły się natychmiast po odpłynięciu płynu owodniowego, jedna w 32 tygodniu ciąży po obumarciu jednego z płodów (urodzeniem dziecka z ciężką postacią MPD), a u jednej ciężarnej odpływanie płynu ustąpiło samoistnie po około tygodniu i ciążę ukończono planowo w 39 tygodniu ciąży. U jednej ciężarnej (1,2%) odpłynięcie płynu owodniowego nastąpiło między 24 a ukończeniem 28 tygodnia ciąży, u trzynastu (15,1%) po ukończeniu 28 tygodnia. Do końca 32 tygodnia ciąży PROM zaobserwowano u 13 kobiet (15,1%). U 14 ciężarnych PROM był powodem porodu przedwczesnego, zakończonego w dwóch przypadkach uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

4.4.3. Obumarcie płodu

Powikłaniem, lub raczej niepowodzeniem leczenia, jest również obumarcie jednego lub obu płodów przed porodem. W grupie 86 kobiet, których losy są znane do końca ciąży obumarcie biorcy stwierdzono u 14 pacjentek, obumarcie dawcy – u 24 ciężarnych, w tym oba płody obumarły u 8 (9,3%) pacjentek, jeden z płodów u 30 (34,9%) kobiet (rycina 21). Częstość wewnątrzmacicznych obumarć w grupie dawców była większa niż w grupie biorców (test proporcji; $p=0,049$).



Ryc. 21. Wewnątrzmaciczne obumarcie biorcy i dawcy po zabiegu fetoskopii

Fig. 21. Intrauterine demise of recipients and donors after fetoscopy

Średni wiek ciążowy w momencie obumarcia biorcy wynosił 20,5 tygodni z odchyleniem standardowym równym 2,7 tygodnia, mediana czasu jaki upłynął od zabiegu do obumarcia płodu – 1 dzień (od 1 do 42). U jednej ciężarnej nie jest znana data obumarcia biorcy. Dawcy obumierali średnio w 24 ($\pm 4,7$) tygodniu ciąży z medianą czasu od zabiegu do obumarcia wynoszącą 6 dni (od 1 do 101). Nie jest znana data obumarcia dawcy u 3 pacjentek. Większość odnotowanych zgonów wewnątrzmacicznych miała miejsce w pierwszym tygodniu po zabiegu. W tym czasie odnotowano 12 z 14 zgonów biorców (85,7%) i 11 z 24 zgonów dawców (45,8%) – łącznie w pierwszym tygodniu po zabiegu stwierdzono 25 z 38 zgonów wewnątrzmacicznych płodów (65,8%).

Urodzenie dwojga nieżywych dzieci odnotowano u 15 rodzających (17,4%) z grupy 86 kobiet, na temat których posiadano pełne dane. U części z nich wcześniej stwierdzano obumarcie obu płodów, u części zgon płodów nastąpił w trakcie porodu. Oznacza to, że pozostałe 71 operowanych pacjentek urodziło przynajmniej jedno żywe dziecko (82,6%), co jest traktowane w literaturze jako leczenie zakończone sukcesem. Szanse na urodzenie się żywym były takie same u biorców

i dawców – w grupie biorców żywo urodziło się 65 z 86 (75,6%) dzieci a w grupie dawców – 55 z 86 (64,0%) dzieci (test χ^2 Pearsona; $p=0,133$).

4.4.4. Cofanie się zmian w obrazie ultrasonograficznym

W grupie ciężarnych, u których przynajmniej jeden płód przeżył i nie odbyło się poronienie czy poród w pierwszym tygodniu obserwacji po zabiegu przeanalizowano tempo cofania się zmian obserwowanych przed leczeniem. Nie brano pod uwagę badań wykonywanych po upływie pierwszego tygodnia po wykonaniu fetoskopii, ponieważ większość pacjentek pozostawała już wówczas pod kontrolą ambulatoryjną i wyniki tych badań często nie zawierały analizowanych wartości, a badania nie były wykonywane zgodnie ze schematem. Do analizy włączono również badania wykonywane po zabiegu jeśli był to powtórny zabieg u tej samej ciężarnej.

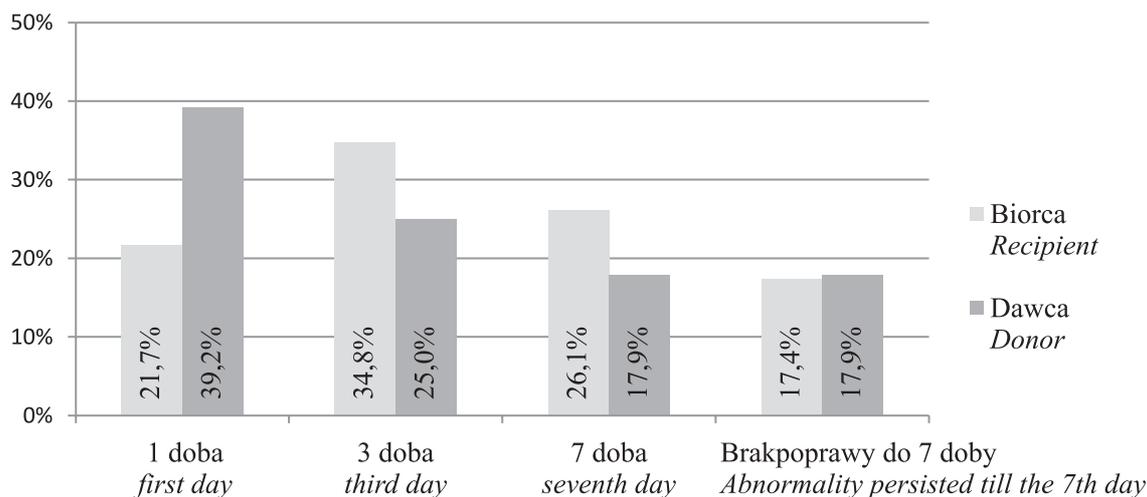
Objętość płynu owodniowego bezpośrednio po zabiegu po wykonanej w trakcie fetoskopii amnioredukcji była u większości pacjentek prawidłowa. MVP biorcy oceniano w badaniach ultrasonograficznych w pierwszej, trzeciej i siódmej dobie po zabiegu u 66 ciężarnych, u których stwierdzano akcję serca biorcy, nie stwierdzano septostomii, odwarstwienia się błon płodowych od ściany jamy macicy ani odpływania płynu owodniowego. W tej grupie do końca pierwszego tygodnia utrzymywało się wielowodzie u 28 pacjentek (42,4%), powrót prawidłowej objętości płynu owodniowego w pierwszej dobie zaobserwowano u 18 ciężarnych (27,3%), u 16 chorych (24,2%) do trzeciej doby i u czterech kobiet (6,1%) do siódmej doby.

Warunki do oceny MVP u dawcy spełniało 70 ciężarnych. Wśród nich brak normalizacji objętości płynu owodniowego w pierwszym tygodniu stwierdzono u 27 kobiet (38,6%), powrót objętości płynu do wartości prawidłowej w pierwszej dobie u 14 ciężarnych (20,0%), do trzeciej doby u 22 kobiet (31,4%) i u siedmiu (10,0%) – do siódmej doby.

Obecność pęcherza moczowego u dawcy oceniano u pacjentek, u których płód ten był żywy w momencie wykonywanego badania. Obserwacji takiej do siódmej doby dokonano u 77 ciężarnych. U 29 z nich (37,7%) pęcherz moczowy dawcy był widoczny przed zabiegiem. W grupie 48 kobiet, u których pęcherz przed zabiegiem nie był widoczny, u 31 (64,6%) pojawił się on w pierwszej dobie po zabiegu, u 14 kobiet (29,2%) stwierdzono jego wypełnianie się w trzeciej dobie, a u 3 (6,2%) w siódmej dobie. U żadnej z ciężarnych, u których dawca nie obumarł, nie obserwowano braku pęcherza moczowego u dawcy w siódmej dobie po zabiegu.

U ciężarnych, u których badany płód był żywy w momencie wykonywania badania oceniano przepływy w naczyniach krwionośnych włączonych do oceny stopnia zaawansowania według Quintero. Biorców u 23 pacjentek, u których u biorców przed zabiegiem stwierdzano zaburzenia krążenia, poddano

obserwacji do momentu, w którym po raz pierwszy stwierdzono prawidłowy wynik badania dopplerowskiego lub do siódmej doby. Jeden z tych płodów mimo normalizacji wyniku badania dopplerowskiego w trzeciej dobie, w szóstej zademonstrował przepływ zwrotny w przewodzie żylnym a dzień później stwierdzono jego obumarcie. Podobnie oceniono 28 dawców. Wyniki badań przedstawiono na rycinie 22.



Ryc. 22. Powrót wyniku badania dopplerowskiego do normy w kolejnych dobach po zabiegu fetoskopii dla biorców i dawców

Fig. 22. Normalization of doppler ultrasound results in consecutive days after fetoscopy in recipients and donors

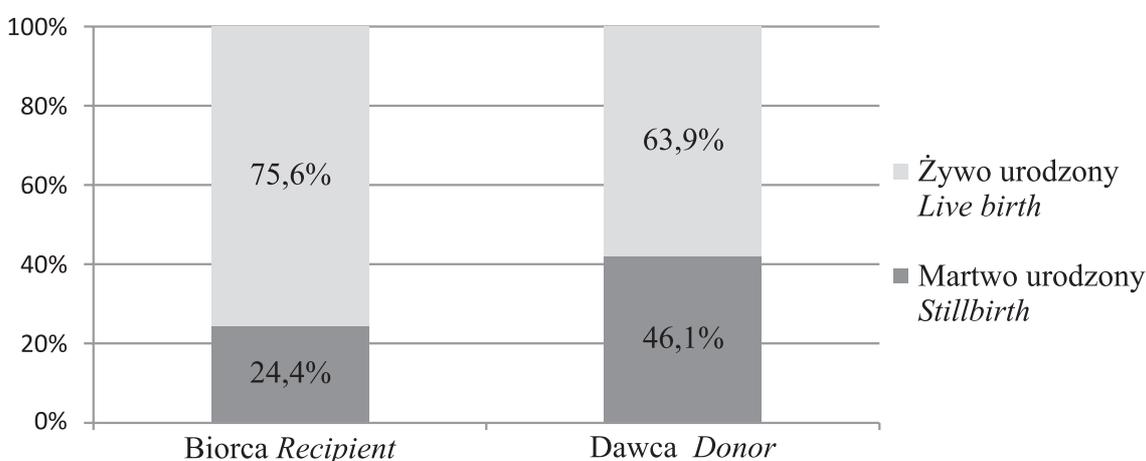
Obrzęk uogólniony, który przed zabiegiem stwierdzano u dziewięciu biorców, cofnął się w pierwszej dobie po zabiegu u jednej pacjentki, u jednej pacjentki do trzeciej doby i u jednej – do siódmej doby. U pozostałych sześciu kobiet dokładny moment ustąpienia obrzęku nie jest znany.

4.4.5. Czas trwania ciąży

Mediana wieku ciążowego, w którym odbył się poród wynosiła 30 tygodni. Czas trwania ciąży wahał się od 18 do 39 tygodni. Mediana czasu, jaki upłynął od wykonania zabiegu do porodu wynosiła 9 tygodni (od 0 do 20). Poród odbył się drogami natury u 9 kobiet (13,4%), pozostałe urodziły drogą cięcia cesarskiego. U 26 ciężarnych (30,2%) doszło do samoistnego rozpoczęcia się czynności skurczowej mięśnia macicy, zamartwica była powodem cięcia cesarskiego wykonanego przed rozpoczęciem się porodu u 16 pacjentek (18,6%), u 15 ciężarnych (17,4%) odpłynął płyn owodniowy, ciążę ukończono z powodu osiągnięcia terminu porodu u 12 kobiet (14,0%), z powodu obumarcia obu płodów u 8 ciężarnych (9,3%), z powodu infekcji u 4 kobiet (4,7%), oddzielenia się łożyska – u 3 ciężarnych (3,5%) i z powodu stanu przedrzucawkowego u 2 kobiet (2,3%).

4.4.6. Żywe urodzenia i zgony noworodków

W grupie 86 kobiet, u których osiągalne były dane na temat porodu 49 (57,0%) urodziło dwoje żywych dzieci, 22 (25,6%) urodziły jedno żywe dziecko. Przytoczony wcześniej odsetek pacjentek, które po leczeniu urodziły przynajmniej jedno żywe dziecko wyniósł 82,6% (71 kobiet). Żywo urodziło się 120 ze 172 dzieci (69,8%) urodzonych przez 86 kobiet. Różnica między odsetkiem żywo urodzonych biorców i dawców została przedstawiona na rycinie 23 i nie była istotna statystycznie (test proporcji; $p=0,135$).



Ryc. 23. Żywe urodzenia biorców i dawców
Fig. 23. Live births of recipients and donors

Średnia masa urodzeniowa biorcy wyniosła 1797(+648) g i była wyższa niż średnia masa urodzeniowa dawcy, która wyniosła 1574(+679) g, ale różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,076$).

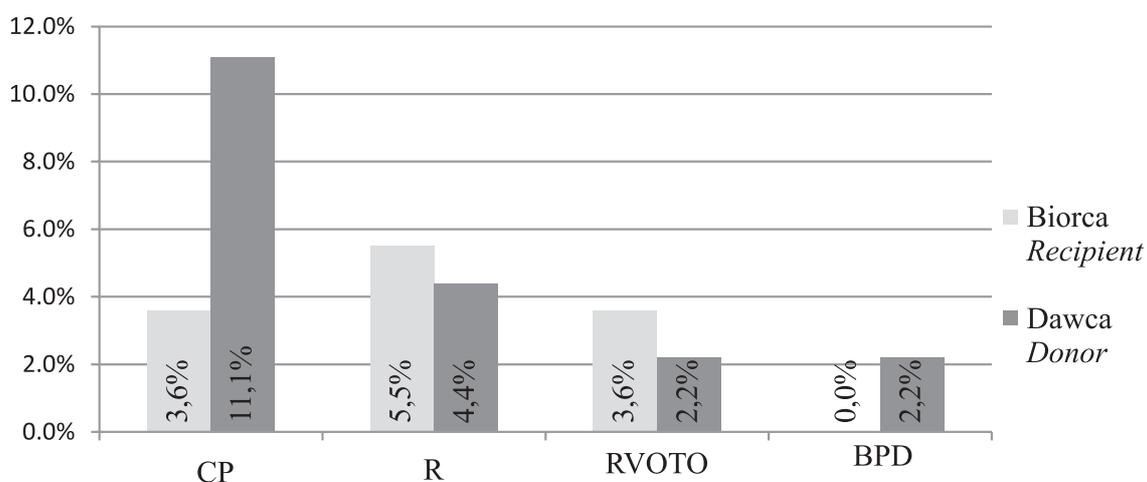
W grupie żywo urodzonych dzieci odnotowano dość wysoką umieralność noworodkową. Do 28 doby życia przeżyło 103 z nich, co stanowi 85,8%. Umieralność była związana z wcześniactwem i jego powikłaniami. W efekcie 38 kobiet (44,2%) zostało matkami dwojga dzieci, które przeżyły pierwszy miesiąc życia, 27 (31,4%) – jednego takiego dziecka, czyli 65 pacjentek (75,6%) posiadało przynajmniej jedno żywe dziecko 28 dni po porodzie. Ogólna śmiertelność dzieci (przedporodowa i noworodkowa łącznie) po leczeniu TTTS obliczona została na 40,1% (69 dzieci ze 172).

4.4.7. Mózgowe porażenie dziecięce i inne powikłania u dzieci

Sprawdzono, jaki odsetek dzieci, które przeżyły prezentował trwałe skutki TTTS lub wcześniactwa. Włączono do tej grupy mózgowe porażenie dziecięce,

zwężenie drogi wypływu z prawej komory serca, retinopatię oraz dysplazję oskrzelowo-płucną. Przynajmniej jedno z tych powikłań odnotowano u 16 ze 100 dzieci (16%), których rozwój był znany. MPD wystąpiło u 7 dzieci (7%), retinopatia u 5 (5%), RVOTO u trojga (3%) i dysplazja oskrzelowo-płucna u jednego (1%).

Przynajmniej jedno z tych powikłań rozpoznano u siedmiorga z 55 biorców (12,7%) i dziewięciorga (20%) z 45 dawców, co przedstawiono na rycinie 24. Różnica w częstości występowania powikłań u biorcy i dawcy nie była istotna statystycznie (test proporcji; $p=0,476$). Nieistotna również okazała się różnica w częstości występowania samego MPD (test proporcji; $p=0,288$).



Ryc. 24. Powikłania obserwowane u biorców i dawców po leczeniu TTTS.

CP – Mózgowe Porażenie Dziecięce, R – retinopatia, RVOTO – zwężenie drogi wypływu z prawej komory serca, BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna

Fig. 24. Complications observed in recipients and donors after TTTS treatment.

CP – Cerebral palsy, R – retinopathy, RVOTO – right ventricle outflow tract obstruction, BPD – broncho-pulmonary dysplasia

4.5. Uwarunkowania wyników leczenia

Następnym krokiem analizy było określenie wpływu czynników możliwych do oceny przed rozpoczęciem terapii, w trakcie zabiegu lub we wczesnym okresie pooperacyjnym na wyniki leczenia. Do czynników tych zaliczono: wiek ciążowy w momencie rozpoczęcia leczenia, stopień zaawansowania TTTS według Quintero, MVP u biorcy i dawcy, występowanie IUGR u płodów, obecność zaburzeń krążenia, obrzęk uogólniony, konieczność założenia szwu okrężnego przed zabiegiem, stosowanie tokolizy przed zabiegiem i po jego wykonaniu, liczbę i kierunek (określony wcześniej opisaną punktacją) skoagulowanych połączeń naczyniowych, miejsce ich koagulacji, objętość upuszczonego w trakcie zabiegu płynu owodniowego. Przeanalizowano również zależność czasu pojawiania się pęcherza moczowego dawcy, powrotu do normy wyniku badania dopplerowskiego oraz cofania się obrzęku uogólnionego od stanu pacjentki przed zabiegiem i przebiegu samego zabiegu, oraz jako czynników prognostycznych w rokowaniu co do długoterminowych wyników leczenia.

4.5.1. PROM

Pierwszym istotnym elementem określającym wyniki leczenia było występowanie przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wystąpieniem PROM a zaawansowaniem choroby w momencie wykonania zabiegu. Większą skłonność do przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego we wczesnym okresie pooperacyjnym wykazywały pacjentki w niższych stopniach zaawansowania choroby – w grupie należącej do pierwszego i drugiego stopnia było to 12,8%, w bardziej zaawansowanych stopniach – 0,0% (wszystkie przypadki PROM zdarzyły się w I i II stopniu zaawansowania). Wyniki zależności wystąpienia PROM po zabiegu od analizowanych czynników przedstawiono w tabeli 1. We wszystkich tabelach zawartych w pracy wartości *p* statystycznie istotne zostały wytłuszczone.

Tabela 1. Uwarunkowania wystąpienia PROM po zabiegu fetoskopii
Table 1. Factors conditioning PROM after fetoscopy

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,680
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,005
MVP biocy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,862
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,152
IUGR biocy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2	0,639
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2	0,064
Obecność zaburzeń krążenia biocy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2	0,309
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2	0,151
Obrzęk uogólniony biocy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	1,000
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,532
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,187
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,141
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,450
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,956
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,391
Założenie szwu okrężnego <i>Cerclage</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,892

4.5.2. Obumaracie płodu

Obumaracie płodu jest oczywistym przejawem niepowodzenia leczenia. W trakcie analizy zależności tego zdarzenia od różnych czynników określanych przed zabiegiem lub w trakcie jego wykonywania nie stwierdzono statystycznie istotnych związków (tabela 2).

Tabela 2. Uwarunkowania obumarcia biorcy
Table 2. Factors conditioning demise of recipient

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,161
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,542
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,613
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,219
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2	0,084
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2	1,000
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2	0,338
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2	0,394
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,136
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,204
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,297
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,603
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,957
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,421

Obumarcie dawcy następowało częściej przy mniejszej objętości płynu owodniowego i istnieniu zaburzeń krążenia u tego płodu obserwowanych przed zabiegiem. Wyższa punktacja TZ-ZT również była związana z wyższym ryzykiem obumarcia dawcy. Nie stwierdzono innych związków obumarcia dawcy z ocenianymi parametrami. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Uwarunkowania obumarcia dawcy
Table 3. Factors conditioning demise of donor

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,217
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,253
MVP biocy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,730
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,002
IUGR biocy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2	1,000
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2	0,059
Obecność zaburzeń krążenia biocy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2	1,000
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2	0,003
Obrzęk uogólniony biocy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,912
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,289
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,698
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,039
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,925
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,333
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,451

Czas obumarcia biorcy nie korelował istotnie z zaawansowaniem ciąży w dniu zabiegu (korelacja Pearsona; $r=0,137$; $p=0,656$), stopniem zaawansowania TTTS (korelacja Pearsona; $r=0,259$; $p=0,394$), objętością płynu owodniowego biorcy (korelacja Pearsona; $r=-0,146$; $p=0,539$) i dawcy (korelacja Pearsona; $r=0,128$; $p=0,677$), liczbą skoagulowanych naczyń (korelacja Pearsona; $r=0,347$; $p=0,361$), punktacją TZ-ZT (korelacja Pearsona; $r=0,507$; $p=0,245$), oraz objętością upuszczonego w trakcie zabiegu płynu owodniowego (korelacja Pearsona; $r=-0,380$; $p=0,313$). Rozkład czasu obumarcia biorcy po zabiegu nie zmieniał się w zależności od rozpoznania IUGR u biorcy przed zabiegiem (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,462$), występowania u tego płodu przed zabiegiem zaburzeń krążenia (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,820$), sekwencyjności koagulowania naczyń (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,652$) oraz miejsca koagulacji (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,875$).

Wiek ciążowy w tygodniach w dniu zabiegu (korelacja Pearsona; $r=-0,141$; $p=0,543$), zaawansowanie choroby (korelacja Pearsona; $r=0,194$; $p=0,398$), MVP dawcy przed zabiegiem (korelacja Pearsona; $r=-0,058$; $p=0,81$), liczba skoagulowanych naczyń (korelacja Pearsona; $r=0,170$; $p=0,500$), punktacją TZ-ZT (korelacja Pearsona; $r=0,450$; $p=0,123$) i objętość upuszczonego płynu (korelacja Pearsona; $r=-0,320$; $p=0,196$) nie miały wpływu na czas, jaki upływał od wykonania zabiegu do obumarcia dawcy. Rozkład czasu obumarcia dawcy nie zależał też od występowania IUGR u dawcy (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,625$), występowania u niego zaburzeń krążenia przed zabiegiem (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,398$), sekwencyjności zabiegu (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,458$) i miejsca koagulacji (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,311$),

4.5.3. Czas powrotu do normy objętości płynu owodniowego

Czas powrotu objętości płynu owodniowego biorcy do normy był zależny od MVP biorcy przed zabiegiem, nie zależał natomiast od żadnego innego z czynników branych pod uwagę. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Uwarunkowania tempa powrotu objętości płynu owodniowego biorcy do normy
Table 4. Factors conditioning the time of normalization of recipient's amniotic fluid volume

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=0,108$	0,390
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Spearman	$\rho=-0,022$	0,862
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Spearman	$\rho=0,289$	0,009
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Spearman	$\rho=0,062$	0,623
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,603
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,719
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,270
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,465
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,566
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,229
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=0,103$	0,445
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=-0,057$	0,718
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=0,036$	0,781
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Pearson χ^2		0,466
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Pearson χ^2		0,907

Sprawdzono istnienie związków pomiędzy czasem powrotu objętości płynu owodniowego dawcy do wartości prawidłowej od badanych czynników. Istniała dodatnia korelacja czasu normalizacji objętości płynu owodniowego dawcy ze stopniem zaawansowania TTTS według Quintero i odwrotna z MVP dawcy przed zabiegiem. W przypadkach, w których przed zabiegiem stwierdzano IUGR dawcy objętość płynu owodniowego w jego worku owodniowym wracała do normy wolniej niż u pozostałych pacjentek. Brak zależności stwierdzono analizując związki normalizacji objętości płynu owodniowego dawcy z pozostałymi parametrami (tabela 5).

Tabela 5. Uwarunkowania tempa powrotu objętości płynu owodniowego dawcy do normy
Table 5. Factors conditioning the time of normalization of donor's amniotic fluid volume

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=-0,097$	0,426
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Spearman	$\rho=0,225$	0,030
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Spearman	$\rho=-0,008$	0,950
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Spearman	$\rho=-0,392$	<0,001
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,514
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,008
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,928
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,294
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,426
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,774
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=-0,044$	0,740
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=-0,046$	0,765
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=0,041$	0,749
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Pearson χ^2		0,503
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Pearson χ^2		0,957

4.5.4. Pojawienie się pęcherza moczowego dawcy

Czas, jaki upływał od wykonanego zabiegu do pojawienia się pęcherza moczowego u dawcy był dłuższy, jeśli naczynia łączące koagulowane były po stronie tętniczej, nie zależał natomiast od innych parametrów. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Uwarunkowania czasu pojawiania się pęcherza moczowego dawcy po zabiegu fetoskopii

Table 6. Factors conditioning the time of donor's urinary bladder appearance after fetoscopy

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=0,203$	0,167
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Spearman	$\rho=0,105$	0,476
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Spearman	$\rho=0,151$	0,316
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,301
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,433
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,075
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,011
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=0,086$	0,579
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=0,125$	0,482
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=0,055$	0,723
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Pearson χ^2		0,620
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Pearson χ^2		0,512

4.5.5. Cofanie się zaburzeń krążenia

Zachowanie się zaburzeń krążenia u biorców, stanowiących podstawę do kwalifikacji pacjentki do trzeciego stopnia zaawansowania, w pierwszym tygodniu po zabiegu (stwierdzenie lub brak poprawy, czas normalizacji wyniku badania dopplerowskiego) zależało od objętości amnioredukcji w trakcie zabiegu – im mniej płynu owodniowego upuszczono, tym szybciej przepływy w dużych naczyniach wracały do normy. Pozostałe oceniane parametry nie miały wpływu na cofanie się zmian krążenia u biorcy. Dane przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Zależności czasu cofania się zmian krążenia u biorców po zabiegu fetoskopii
Table 7. Correlations of the time of circulation normalization in recipients after fetoscopy

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=0,259$	0,233
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Spearman	$\rho=-0,237$	0,277
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,843
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2		0,114
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,790
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,886
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=-0,157$	0,498
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=0,080$	0,769
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=-0,541$	0,006

Cofanie się zmian w układzie krążenia u dawcy wykazywało związek z występowaniem IUGR u tego płodu – w przypadkach jego obecności zmiany te utrzymywały się dłużej. Stwierdzono również dodatnią korelację z liczbą skoagulowanych w trakcie zabiegu naczyń i punktacją TZ-ZT. Nie wykazano żadnych innych zależności, a wyniki analizy przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Uwarunkowania tempa cofania się zmian w układzie krążenia u dawców
Table 8. Factors conditioning the time of circulation normalization in donors

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=0,230$	0,240
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Spearman	$\rho=-0,009$	0,962
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,045
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,542
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,663
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=0,353$	0,042
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=0,564$	0,007
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=-0,108$	0,599

4.5.6. Czas trwania ciąży

Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie wykonania zabiegu i czasem trwania ciąży. Czas trwania ciąży był dłuższy u pacjentek, u których przed zabiegiem dawca miał większą objętość płynu owodniowego oraz u tych, u których zaburzenia krążenia biocycofały się wolniej. Wyniki analizy uwarunkowań czasu trwania ciąży przedstawia tabela 9.

Tabela 9. Uwarunkowania czasu trwania ciąży
Table 9. Factors conditioning the gestational age at delivery

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Pearson	r=0,258	0,008
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Pearson	r=-0,135	0,218
MVP biocy <i>Recipient's MVP</i>	Pearson	r=-0,026	0,816
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Pearson	r=0,191	0,044
IUGR biocy <i>Recipient's IUGR</i>	Kruskal-Wallis		0,585
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Kruskal-Wallis		0,611
Obecność zaburzeń krążenia biocy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Kruskal-Wallis		0,362
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Kruskal-Wallis		0,221
Obrzęk uogólniony biocy <i>Hydrops of recipient</i>	Kruskal-Wallis		0,517
PROM	Kruskal-Wallis		0,662
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Kruskal-Wallis		0,290
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Kruskal-Wallis		0,331
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Pearson	r=-0,171	0,157
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Pearson	r=-0,111	0,424
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Pearson	r=0,025	0,833
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Kruskal-Wallis		0,907
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Kruskal-Wallis		0,279
Tempo poprawy MVP biocy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Spearman	ρ =-0,092	0,482
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Spearman	ρ =-0,021	0,871
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biocy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Spearman	ρ =0,461	0,018
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Spearman	ρ =-0,203	0,311

4.5.7. Czas upływający od zabiegu do porodu

Czas, jaki upłynął od momentu wykonania zabiegu do porodu wykazywał ujemną korelację z wiekiem ciążowym w momencie wykonania zabiegu, MVP biorcy i liczbą skoagulowanych naczyń. Był on też krótszy u pacjentek, u których istniała konieczność stosowania tokolizy po zabiegu. Wszystkie zależności czasu upływającego od zabiegu do porodu przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Uwarunkowania czasu trwania ciąży od fetoskopii do porodu

Table 10. Factors conditioning the time from surgery to delivery

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	P
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Pearson	r=-0,195	0,037
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Pearson	r=-0,092	0,404
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Pearson	r=-0,206	0,034
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Pearson	r=0,178	0,113
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Kruskal-Wallis		0,366
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Kruskal-Wallis		0,664
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Kruskal-Wallis		0,309
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Kruskal-Wallis		0,605
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	Kruskal-Wallis		0,456
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Kruskal-Wallis		0,432
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Kruskal-Wallis		0,359
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Pearson	r=-0,214	0,038
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Pearson	r=-0,214	0,120

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Pearson	$r=-0,157$	0,180
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Kruskal-Wallis		0,300
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Kruskal-Wallis		0,021
PROM	Kruskal-Wallis		0,527
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,163$	0,211
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=0,001$	0,993
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Spearman	$\rho=0,300$	0,186
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,158$	0,430

4.5.8. Żywe urodzenia

Stwierdzono zależność liczby żywo urodzonych dzieci od IUGR u biorcy i zaburzeń krążenia u dawcy – ich występowanie zmniejszało liczbę żywo urodzonych dzieci. Istotna też była dodatnia korelacja z wiekiem ciążowym, w którym wykonano zabieg, w którym odbył się poród i czasem, jaki upłynął od zabiegu do porodu, ujemna natomiast z punktacją TZ-ZT. Liczba urodzonych żywo dzieci zależała od tempa powrotu MVP dawcy do normy – dłuższy czas trwania tego procesu kojarzył się z mniejszą liczbą żywo urodzonych dzieci, natomiast dłuższy czas utrzymywania się zaburzeń krążenia biorcy wiązał się z większą liczbą żywo urodzonych dzieci. Związki liczby żywo urodzonych dzieci z analizowanymi parametrami przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Związki liczby żywo urodzonych dzieci z analizowanymi parametrami
Table 11. Correlation of number of live born children to the analyzed factors

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=0,291$	0,003
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Spearman	$\rho=-0,126$	0,247
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Spearman	$\rho=-0,018$	0,876
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Spearman	$\rho=0,252$	0,011
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,041
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,851
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,552
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,026
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2		0,391
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,810
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,338
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=-0,142$	0,238
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=-0,279$	0,020
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=-0,054$	0,640
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Pearson χ^2		0,904
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Pearson χ^2		0,959
PROM	Pearson χ^2		0,629
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=0,117$	0,365

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,230$	0,032
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Spearman	$\rho=0,518$	0,008
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,189$	0,346
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Spearman	$\rho=0,438$	<0,001
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Spearman	$\rho=0,509$	<0,001

Urodzenie przynajmniej jednego żywego dziecka przez pacjentkę jest przez większość autorów traktowane jako sukces leczenia. Szanse na takie zakończenie ciąży w analizowanej bazie danych zmniejszyło występowanie hypotrofii biorcy. Prawdopodobieństwo urodzenia przynajmniej jednego żywego dziecka wzrastało z zaawansowaniem ciąży w momencie wykonania zabiegu, czasem trwania ciąży oraz czasem, jaki upływał od zabiegu do porodu. Związki urodzenia przynajmniej jednego żywego dziecka z badanymi parametrami przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Związki urodzenia przynajmniej jednego żywego dziecka z analizowanymi parametrami
Table 12. Correlation of giving birth to at least one live born baby to analyzed factors

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,003
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,521
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,693
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,099
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,018
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,852
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,565
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,335

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Obrzęk uogólniony biorcey <i>Hydrops of recipient</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,381
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,792
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,274
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,261
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,768
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,976
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
PROM	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Tempo poprawy MVP biorcey <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,750
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,072
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcey <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Pearson χ^2	0,588
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Pearson χ^2	0,680
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001

Prawdopodobieństwo urodzenia dwojga żywych dzieci po zabiegu laseroterapii było niższe, im mniej zaawansowana była ciąża w momencie wykonania zabiegu, im mniejsza była objętość płynu owodniowego u dawcy, im wyższa była punktacja TZ-ZT, im wolniej objętość płynu owodniowego dawcy wracała do wartości prawidłowych, im czas, jaki upływał od zabiegu do porodu był krótszy, w im mniej zaawansowanej ciąży odbywał się poród, oraz jeśli przed zabiegiem stwierdzano zaburzenia krążenia u dawcy. Wszystkie zależności przedstawia tabela 13.

Tabela 13. Uwarunkowania urodzenia dwojga żywych dzieci

Table 13. Factors conditioning delivery of two live born babies

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,030
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,228
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,711
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,028
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,727
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,461
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,006
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,858
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,664
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,305
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,019

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,561
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,893
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,996
PROM	proporcji <i>proportion</i>	0,820
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,255
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,016
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Pearson χ^2	0,140
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Pearson χ^2	0,412
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Kruskal-Wallis	0,002
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001

4.5.9. Masa urodzeniowa

Masa urodzeniowa noworodków została przeanalizowana osobno dla biorców i dawców. Nie przedstawiono oczywistego związku masy urodzeniowej noworodków z czasem trwania ciąży.

U biorców stwierdzono odwrotną korelację masy urodzeniowej z: wiekiem ciążowym w momencie zabiegu, punktacją TZ-ZT oraz tempem ustępowania zaburzeń krążenia dawcy. Pozostałe parametry nie miały wpływu na masę urodzeniową biorcy i przedstawiono je w tabeli 14.

Tabela 14. Zależności masy urodzeniowej biorcy

Table 14. Correlations of birth weight of recipient to the analyzed factors

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Pearson	r=-0,274	0,016
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Pearson	r=-0,201	0,117
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Pearson	r=-0,156	0,243
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Pearson	r=0,147	0,268
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	F		0,244
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	F		0,396
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	F		0,584
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	F		0,169
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	F		0,290
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	F		0,542
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	F		0,721
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Pearson	r=-0,222	0,114
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Pearson	r=-0,321	0,022

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Pearson	r=-0,053	0,697
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	F		0,749
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	F		0,131
PROM	F		0,458
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,184$	0,191
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,013$	0,926
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,292$	0,290
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,487$	0,011

Masa urodzeniowa dawcy była tym większa, im krótszy był czas powrotu do normy zaburzeń krążenia u tego płodu i nie zależała od żadnego innego z analizowanych czynników (tabela 15).

Tabela 15. Uwarunkowania masy urodzeniowej dawcy

Table 15. Correlations of birth weight of donor to the analyzed factors

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Pearson	r=-0,12	0,397
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Pearson	r=-0,157	0,267
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Pearson	r=-0,022	0,884
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Pearson	r=0,114	0,432
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	F		0,481
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	F		0,241
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	F		0,723
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	F		0,366
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	F		0,284
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	F		0,473
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	F		0,523
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Pearson	r=-0,024	0,882
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Pearson	r=-0,192	0,285
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Pearson	r=0,038	0,804
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	F		0,599
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	F		0,146

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
PROM	F		0,640
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,100$	0,529
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,035$	0,820
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,032$	0,914
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,474$	0,044

4.5.10. Przeżycie do końca okresu noworodkowego

Fakt, że duża część porodów po zabiegach SLPCV odbywa się przedwcześnie i rodzą się dzieci z małą masą urodzeniową, wpływa na stosunkowo wysoką umieralność okołoporodową. Przeanalizowano wpływ różnych czynników na przeżycie dzieci do 28 dnia po porodzie. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy liczbą dzieci, które przeżyły okres noworodkowy a: wiekiem ciążowym w momencie wykonania zabiegu, czasem trwania ciąży oraz masami urodzeniowymi zarówno biorcy jak i dawcy. Mniejsza objętość płynu owodniowego dawcy była skorelowana ze zmniejszeniem odsetka przeżywających dzieci. Istotna była też negatywna korelacja liczby przeżywających dzieci z punktacją TZ-ZT. Pozostałe analizowane parametry nie miały wpływu na liczbę dzieci, które przeżyły do 28 doby życia (tabela 16).

Tabela 16. Uwarunkowania liczby dzieci, które przeżyły okres noworodkowy

Table 16. Factors conditioning the number of children surviving till the end of the neonatal period

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Spearman	$\rho=0,216$	0,023
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Spearman	$\rho=-0,087$	0,428
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Spearman	$\rho=-0,108$	0,335
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Spearman	$\rho=0,186$	0,047
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,204
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2		0,778
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,912
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2		0,060
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2		1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2		0,873
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2		0,430

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	Korelacja <i>Correlation</i>	p
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Spearman	$\rho=-0,169$	0,159
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	Spearman	$\rho=-0,389$	0,002
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Spearman	$\rho=-0,084$	0,473
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Pearson χ^2		0,915
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Pearson χ^2		0,667
PROM	Pearson χ^2		0,272
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=0,052$	0,686
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,150$	0,232
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Spearman	$\rho=0,452$	0,020
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Spearman	$\rho=-0,273$	0,169
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Spearman	$\rho=0,644$	<0,001
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Spearman	$\rho=0,710$	<0,001
Masa urodzeniowa biorcy <i>Recipient's birth weight</i>	Spearman	$\rho=0,529$	<0,001
Masa urodzeniowa dawcy <i>Donor's birth weight</i>	Spearman	$\rho=0,523$	<0,001

Szanse posiadania przynajmniej jednego żywego dziecka 28 dni po porodzie zależały od wieku ciążowego w momencie wykonania zabiegu, czasu jaki upłynął od zabiegu do porodu, wieku ciążowego w dniu porodu oraz masy urodzeniowej biorcy i dawcy. Żaden z pozostałych analizowanych czynników nie miał wpływu na szanse posiadania przynajmniej jednego żywego dziecka. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Zależności przeżycia przynajmniej jednego dziecka do końca okresu noworodkowego
Table 17. Factors conditioning surviving of at least one child till the end of neonatal period

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,017
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,810
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,487
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,129
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,170
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,610
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,822
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,714
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,351
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,351
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,140
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,192
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,404

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	Pearson χ^2	0,706
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	Pearson χ^2	1,000
PROM	proporcji <i>proportion</i>	0,533
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,956
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,261
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Pearson χ^2	0,316
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Pearson χ^2	0,907
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001
Masa urodzeniowa biorcy <i>Recipient's birth weight</i>	F	0,010
Masa urodzeniowa dawcy <i>Donor's birth weight</i>	F	0,028

Zaburzenia krążenia stwierdzone u dawcy przed zabiegiem, wysoka punktacja TZ-ZT oraz mniej zaawansowana ciąża w momencie porodu, krótszy czas upływający od zabiegu do porodu oraz niższa masa urodzeniowa biorcy i dawcy wiązały się z niższym prawdopodobieństwem przeżycia obojga dzieci do 28 dnia życia. Pozostałe przeanalizowane parametry pozostawały bez wpływu na przeżycie dwojga dzieci do końca okresu noworodkowego. Zależności te przedstawia tabela 18.

Tabela 18. Związki przeżycia dwojga dzieci do końca okresu noworodkowego

Table 18. Correlations of surviving both children till the end of neonatal period to the analyzed factors

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,180
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,322
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,345
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,153
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,898
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,875
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,818
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,019
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,543
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,564
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,282
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	<0,001

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,611
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,536
PROM	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,062
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,174
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia biorcy <i>Time of recipient Doppler normalization</i>	Pearson χ^2	0,500
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Pearson χ^2	0,190
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Kruskal-Wallis	<0,001
Masa urodzeniowa biorcy <i>Recipient's birth weight</i>	F	<0,001
Masa urodzeniowa dawcy <i>Donor's birth weight</i>	F	<0,001

4.5.11. Mózgowe porażenie dziecięce

Mózgowe porażenie dziecięce u biorcy występowało relatywnie rzadko (dwoje dzieci – 3,6%) i nie udało się znaleźć czynników sprzyjających jego pojawieniu się u dziecka. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Uwarunkowania wystąpienia MPD biorcy
Table 19. Factors conditioning Cerebral Palsy in recipients

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,717
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,902
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,790
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,228
IUGR biorcy <i>Recipient's IUGR</i>	Pearson χ^2	1,000
Obecność zaburzeń krążenia biorcy <i>Abnormal recipient's Doppler</i>	Pearson χ^2	1,000
Obrzęk uogólniony biorcy <i>Hydrops of recipient</i>	Pearson χ^2	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	1,000
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	1,000
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,472
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,448
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,980
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000

Czynnik prognostyczny <i>Prognostic factor</i>	Test	p
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	1,000
PROM	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Pearson χ^2	1,000
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,276
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Kruskal-Wallis	0,589
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Kruskal-Wallis	0,190

Dawcy częściej niż biorcy (11,1%) prezentowali objawy neurologicznych uszkodzeń klasyfikowanych jako mózgowie porażenie dziecięce, ale różnica ta nie była istotna statystycznie (test proporcji; $p=0,288$). Występowanie MPD zależało jedynie od miejsca koagulacji – najwyższy był odsetek MPD w grupie dzieci po koagulacji strony tętniczej (36,4%), niższy przy koagulacji losowej (6,7%) i strony biorcy (0%). Pozostałe czynniki nie miały wpływu na występowanie MPD u dawcy (tabela 20).

Tabela 20. Uwarunkowania występowania MPD u dawcy
Table 20. Factors conditioning Cerebral Palsy in donors

Czynnik prognostyczny	Test statystyczny	Wartość p
Wiek ciążowy w dniu zabiegu <i>Gestational age at the time of surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,131
Stopień zaawansowania według Quintero <i>Quintero staging</i>	Kruskal-Wallis	0,848
MVP biorcy <i>Recipient's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,057
MVP dawcy <i>Donor's MVP</i>	Kruskal-Wallis	0,744
IUGR dawcy <i>Donor's IUGR</i>	Pearson χ^2	0,665
Obecność zaburzeń krążenia dawcy <i>Abnormal donor's Doppler</i>	Pearson χ^2	1,000
Sekwencyjność koagulacji <i>Sequential coagulation</i>	Pearson χ^2	0,445
Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Pearson χ^2	0,023
Liczba skoagulowanych naczyń <i>Number of coagulated vessels</i>	Kruskal-Wallis	0,207
Punktacja TZ-ZT <i>TZ-ZT index</i>	F	0,237
Objętość amnioredukcji w trakcie zabiegu <i>Volume of amnioreduction at the surgery</i>	Kruskal-Wallis	0,476
Stosowanie tokolizy przed zabiegiem <i>Use of tocolysis before surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,816
Stosowanie tokolizy po zabiegu <i>Use of tocolysis after surgery</i>	proporcji <i>proportion</i>	0,550
PROM	proporcji <i>proportion</i>	1,000
Tempo poprawy MVP biorcy <i>Time of recipient MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,601
Tempo poprawy MVP dawcy <i>Time of donor MVP normalization</i>	Pearson χ^2	0,477
Tempo ustępowania zaburzeń krążenia dawcy <i>Time of donor normalization</i>	Pearson χ^2	0,455
Czas od zabiegu do porodu <i>Time from surgery to delivery</i>	Kruskal-Wallis	0,459
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at delivery</i>	Kruskal-Wallis	0,146

4.6. Wpływ miejsca koagulacji na wyniki leczenia

Osobno przedstawiono w tabelach 21, 22 i 23 wyniki leczenia w zależności od miejsca koagulacji aby wyraźnie uwidocznili skutki zmian techniki operacyjnej. Stwierdzono znacznie wyższą częstość występowania MPD u dawców w grupie po koagulacji tętniczej strony połączeń. Zaobserwowano też, że pęcherz moczowy dawcy pojawiał się najszybciej w grupie koagulacji naczyń po stronie biorcy i w tej samej grupie najrzadziej stosowano po zabiegu tokolizę (testy statystyczne przytoczono we wcześniejszych rozdziałach).

Tabela 21. Żywe urodzenia i przeżycia noworodków w zależności od miejsca koagulacji naczyń łączących

Table. 21. Live births and survivals till the end of neonatal period in correlation to the place of coagulation of communicating vessels

Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Losowo wybrane <i>Random</i> (24)	Strona tętnicza <i>Arterial side</i> (26)	Strona biorcy <i>Recipient's</i> <i>side</i> (28)	Pearson χ^2
	n (%)	n (%)	n (%)	
Dwoje żywo urodzonych dzieci <i>Two live born children</i>	16 (66,7)	13 (50,0)	15 (53,6)	p=0,654
Przynajmniej jedno żywo urodzone dziecko <i>At least one live born child</i>	22 (91,7)	22 (84,6)	22 (78,6)	p=0,274
Dwoje dzieci przeżyło do 28. dnia życia <i>Two survivors at 28th day of life</i>	13 (54,2)	9 (34,6)	12 (42,9)	p=0,574
Przynajmniej jedno dziecko przeżyło do 28. dnia życia <i>At least one survivor at 28th day of life</i>	21 (87,5)	20 (76,9)	19 (67,9)	p=0,351

Tabela 22. Czas trwania ciąży od zabiegu do porodu oraz wiek ciążowy w momencie porodu w zależności od miejsca koagulacji naczyń łączących

Table 22. Surgery to delivery interval and gestational age at delivery in correlation to the place of coagulation of communicating vessels

Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Losowo wybrane <i>Random</i> (24)		Strona tętnicza <i>Arterial</i> <i>side</i> (26)		Strona biorcy <i>Recipient's</i> <i>side</i> (28)		Pearson χ^2
	średnia <i>mean</i>	SD	średnia <i>mean</i>	SD	średnia <i>mean</i>	SD	
Wiek ciążowy w dniu porodu <i>Gestational age at</i> <i>delivery</i>	31,3	5,42	30,2	5,6	29,4	6,33	0,331
Czas jaki upłynął od zabiegu do porodu (w dniach) <i>Time from surgery to</i> <i>delivery (in days)</i>	67,5	37,5	67,5	43,6	57,4	41,6	0,359

Tabela 23. Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego w zależności od miejsca koagulacji naczyń łączących

Table 23. Frequency of Cerebral Palsy in correlation to the place of coagulation of communicating vessels

Miejsce koagulacji <i>Place of coagulation</i>	Losowo wybrane <i>Random</i> (24)		Strona tętnicza <i>Arterial</i> <i>side</i> (26)		Strona biorcy <i>Recipient's</i> <i>side</i> (28)		Pearson χ^2
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
MPD u dawcy <i>Donor's Cerebral palsy</i>	1/15	6,7	4/11	36,4	0/15	0,0	p=0,023
MPD u biorcy <i>Recipient's Cerebral palsy</i>	1/19	5,0	1/18	5,9	0/13	0,0	p=1,000

4.7. Nowa klasyfikacja

Brak korelacji wyników leczenia z zaawansowaniem choroby opisanym zgodnie z klasyfikacją Quintero, oraz stwierdzenie ich istotnych związków z wiekiem ciążowym w momencie wykonania zabiegu, skłoniło autorkę pracy do modyfikacji klasyfikacji Quintero.

Stworzono nową skalę opisującą zaawansowanie zespołu przetoczenia pomiędzy płodami łączącą elementy skali Quintero i wiek ciążowy w momencie wykonania zabiegu dla pacjentek kwalifikowanych do leczenia fetoskopowego. Ponieważ wiek ciążowy był w analizie dużo silniej skorelowany z wynikami leczenia niż poszczególne parametry skali Quintero, nowa skala oparta została w głównej mierze na wieku ciążowym. Mniejsze znaczenie miały pozostałe jej elementy.

Skala nazwana została skalą N. Jej podstawę stanowią punkty przydzielane pacjentce w sposób następujący:

- a. od liczby 22 odejmuje się liczbę skończonych tygodni ciąży w dniu zabiegu (liczba to została ustalona na podstawie statystycznej analizy związków wieku ciążowego w momencie wykonania zabiegu i wyników leczenia);
- b. za brak pęcherza moczowego u dawcy przyznawane są dwa punkty, przy widocznym pęcherzu moczowym przyznawanych jest 0 punktów;
- c. za zaburzenia krążenia biorcy i dawcy zgodne z definicją Quintero (AREDF w tętnicy pępowinowej, pulsacja w żyłę pępowinowej oraz brak lub wsteczna fala „a” w przewodzie żylnym) – 2 punkty przy obecności zaburzeń u obu płodów, jeden dla zaburzeń u jednego z płodów, 0 punktów za ich brak;
- d. za obrzęk uogólniony – podobnie jak w punkcie c. – 0 punktów za brak obrzęku, 1 punkt za obrzęk jednego płodu, 2 punkty za obrzęk obu płodów.

Otrzymane wartości podstawiane są do dwóch wzorów: $a+b$ i $a+c+d$, a następnie brana jest pod uwagę większa z uzyskanych sum. Jeśli jest ona mniejsza lub równa 1, przyjmuje się stopień zaawansowania N-I, jeśli jest ona równa 2 – stopień N-II, jeśli 3 – N-III, a jeśli większa lub równa 4 – przyjmuje się N-IV. Tym sposobem stworzona została skala czterostopniowa, od N-I do N-IV, możliwa do zastosowania tylko u pacjentek kwalifikowanych do zabiegu, ponieważ uwzględnia ona wiek ciążowy w dniu wykonania zabiegu.

Dla przykładu u ciężarnej, u której oprócz nieprawidłowej objętości płynu owodniowego nie stwierdzono w badaniu USG żadnej nieprawidłowości (I stopień zaawansowania według Quintero), będącej w 19 tygodniu ciąży w dniu zabiegu (skończone 18 tygodni), przyznajemy 0 punktów za pęcherz moczowy dawcy (b), zaburzenia krążenia (c) i obrzęk uogólniony (d). Uzyskując wartości $a+b=4$ i $a+c+d=4$. Zgodnie z powyższą zasadą przyjmujemy dla tej ciężarnej stopień zaawansowania N-IV.

Ta sama ciężarna będąca w momencie wykonania zabiegu w 25 tygodniu ciąży będzie zakwalifikowana według tej skali do pierwszego stopnia zaawansowania: $a+b=(-3)$ i $a+c+d=(-3)$. Zgodnie z powyższą zasadą kwalifikujemy pacjentkę do stopnia N-I.

Jeśli u ciężarnej w 17 tygodniu ciąży ($a=22-16=6$) stwierdzano obecny pęcherz moczowy dawcy ($b=0$) i zaburzenia krążenia u obu płodów ($c=2$), zostanie ona zakwalifikowana do stopnia N-IV: $a+b=6$, $a+c+d=8$, większa wartość wynosi 8 i jest wyższa niż 4. Taka sama ciężarna w 27 tygodniu ciąży uzyska wartość $a=22-26=(-4)$. Daje to łącznie $a+b=(-4)+0=(-4)$ i $a+c+d=(-4)+2=(-2)$. Ciężarna

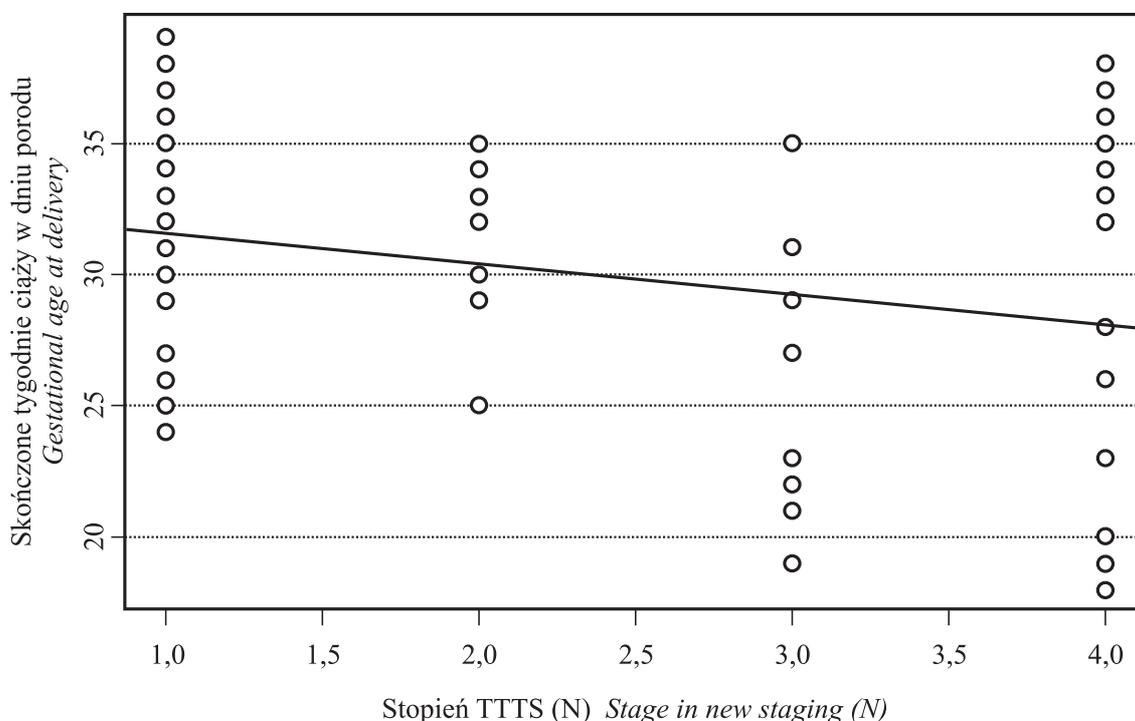
zostanie zakwalifikowana do pierwszego stopnia zaawansowania, ponieważ wyższa z uzyskanych wartości (-2) jest mniejsza niż 1.

W ten sposób stworzona skala podkreśla znaczenie nie tylko patologii obserwowanych w badaniu ultrasonograficznym, ale również zaawansowania ciąży w momencie podjęcia leczenia.

Następnie przeanalizowano znaczenie tak określonej klasyfikacji dla ustalenia rokowania przy podejmowaniu decyzji o leczeniu zabiegowym. Przeanalizowano związki pomiędzy klasyfikacją N a wynikami leczenia.

Tempo powrotu objętości płynu owodniowego biorcy (korelacja rang Spearmana; $\rho=-0,140$; $p=0,261$) i dawcy (korelacja rang Spearmana; $\rho=0,104$; $p=0,390$) do normy, pojawiania się pęcherza moczowego u dawcy (korelacja rang Spearmana; $\rho=-0,133$; $p=0,380$), cofania się zaburzeń krążenia biorcy (korelacja rang Spearmana; $\rho=-0,128$; $p=0,562$) i dawcy (korelacja rang Spearmana; $\rho=-0,146$; $p=0,459$) nie miały związku z tak wyrażonym zaawansowaniem choroby. Nie stwierdzono związku klasyfikacji N z częstością występowania PROM (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,186$), koniecznością stosowania tokolizy (test χ^2 Pearsona; $p=0,090$) oraz obumarciem biorcy (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,301$) i dawcy (test rang Kruskala-Wallisa; $p=0,184$).

Czas od zabiegu do porodu nie zależał od stopnia zaawansowania N (korelacja Pearsona; $r=0,161$; $p=0,498$). Natomiast pacjentki w niższych stopniach



Ryc. 25. Zależność wieku ciążowego w momencie porodu od zaawansowania TTTS wyrażonego w skali N w dniu wykonania fetoskopii

Fig. 25. Correlation of gestational age at the time of delivery to the new TTTs staging

zaawansowania miały większe szanse na urodzenie dzieci w bardziej zaawansowanej ciąży (rycina 24; korelacja Pearsona; $r=-0,263$; $p=0,009$).

Istotny był wpływ stopnia zaawansowania wyrażonego w skali N na liczbę żywo urodzonych dzieci, liczbę pacjentek, które urodziły przynajmniej jedno żywe dziecko lub dwoje żywych dzieci. Liczba pacjentek, u których nie mniej niż jedno dziecko przeżyło przynajmniej 28 dni po porodzie była również zależna od stopnia zaawansowania N, ale nie wykazano takiej zależności dla liczby pacjentek, których dwoje dzieci przeżyło do końca okresu noworodkowego. Wymienione zależności przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Wyniki leczenia zespołu przetoczenia pomiędzy płodami w zależności od zaawansowania choroby określonego w skali N

Table 24. Results of TTTS treatment in correlation to the new staging

Stopień zaawansowania N <i>N-stage</i>	N-I	N-II	N-III	N-IV	Kruskal-Wallis
Liczebność grupy <i>Number of patients</i>	38 n (%)	8 n (%)	12 n (%)	25 n (%)	
Przynajmniej jedno żywo urodzone dziecko <i>At least one live born child</i>	35 (92,1)	8 (100,0)	6 (50,0)	18 (72,0)	p=0,006
Dwoje żywo urodzonych dzieci <i>Two live born children</i>	28 (73,7)	4 (50,0)	3 (25,0)	12 (48,0)	p=0,019
Przynajmniej jedno dziecko przeżyło do 28 dnia życia <i>At least one survivor at 28th day of life</i>	32 (84,2)	7 (87,5)	6 (50,0)	17 (68,0)	p=0,043
Dwoje dzieci przeżyło do 28 dnia życia <i>Two survivors at 28th day of life</i>	20 (52,6)	4 (50,0)	2 (16,7)	10 (40,0)	p=0,148

Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego u biorców i dawców nie zależała od stopnia zaawansowania N (tabela 25).

Tabela 25. Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego w zależności od stopnia zaawansowania N

Table 25. Frequency of Cerebral Palsy in correlation to the new staging

Stopień zaawansowania <i>Stage</i>	N-I		N-II		N-III		N-IV		Kruskal- -Wallis
	n	%	n	%	n	%	n	%	
MPD u dawcy <i>Donor's Cerebral palsy</i>	1/23	4,5	1/5	20,0	0/2	0,0	3/13	7,7	p=0,102
MPD u biorcy <i>Recipient's Cerebral palsy</i>	1/26	3,8	0/6	0,0	0/6	0,0	1/14	7,1	p=0,757

5. Dyskusja

Zespół przetoczenia pomiędzy płodami leczony jest fetoskopowo z dobrymi wynikami i na świecie powstaje coraz więcej ośrodków oferujących tę metodę leczenia. Kolejne modyfikacje techniki operacyjnej doprowadziły do znacznej poprawy uzyskiwanych wyników [18, 88, 91, 93, 130], ale nadal część zabiegów kończy się zgonami wewnątrzmacicznymi płodów, porodami przedwczesnymi i zgonami noworodków. Z drugiej strony, oprócz poszukiwania optymalnych sposobów leczenia, wielu badaczy stara się znaleźć te elementy oceny pacjentek, które pomogłyby przed wdrożeniem terapii ustalać rokowanie co do przeżycia i późniejszego rozwoju dzieci.

5.1. Charakterystyka badanej grupy

Grupa badana przedstawiona w niniejszej pracy nie różniła się swoją charakterystyką od innych populacji pacjentek leczonych z powodu TTTS [81, 113]. Wiek ciążowy w momencie wykonywania zabiegu w badanej grupie wynosił średnio 21 tygodni (rycina 14b), podobnie jak u Quintero czy Stirnemanna [91, 117]. Średnią 20 tygodni, nieco niższą, podaje Cavicchioni [15], Yamamoto [133], Huber [52], i Middeldorp [78]. Rozkład stopni zaawansowania w badanej grupie (rycina 16) również był podobny do podawanych w większości publikacji [78, 82, 93]. Oprócz stopni zaawansowania określano przepływ w zastawce trójdzielnej (rycina 18) jako jeden z parametrów oceny serca płodów. Częstość występowania przepływu zwrotnego w zastawce trójdzielnej świadczącego o stopniu zaawansowania zmian w układzie krążenia płodów była podobna do przedstawianych przez innych autorów i podobnie jak u nich występował on prawie wyłącznie u biorców [37, 52, 58, 82].

Amnioredukcja wykonana przed zabiegiem fetoskopii związana jest, jak to już wcześniej opisano, z możliwym znacznym utrudnieniem warunków technicznych w trakcie zabiegu fetoskopii. W badanej grupie mimo wcześniej wykonanej amnioredukcji u 7,4% (rycina 15) nie stwierdzono konieczności odstąpienia od fetoskopii z powodu obecności krwi w płynie owodniowym czy oddzielenia błon płodowych. Podobny odsetek operowanych pacjentek poddanych wcześniej amnioredukcji podał Yamamoto, i również nie obserwował on trudności technicznych w trakcie laseroterapii u tych ciężarnych [133].

5.2. Przebieg zabiegu

Rozpoczęcie stosowania laseroterapii w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2005 roku miało miejsce w czasie, kiedy wiadomo już było, że selektywność koagulacji naczyń daje lepsze wyniki leczenia niż koagulacja wszystkich naczyń przekraczających barierę błon rozdzielających. Przy selektywnej technice mniejsza jest częstość obumarć obu płodów i wyższy odsetek pacjentek posiadających przynajmniej jedno żywe dziecko w porównaniu z nieselektywną koagulacją [19, 93, 117]. W związku z tym tą techniką starano się wykonywać wszystkie zabiegi. Od roku 2003 w ośrodku w Tampie prowadzone były badania nad sekwencyjnym zamykaniem naczyń opisanym w rozdziale „Materiał i metody”, i tę technikę zaadaptowano do leczenia w Gdańsku. Jednakże nie we wszystkich przypadkach ze względu na możliwe trudności techniczne udaje się zamknąć naczynia w odpowiedniej kolejności. W badanej grupie sekwencyjnie zamknięto połączenia naczyniowe u 78,7% ciężarnych, podobny odsetek podał Chmait [19]. Mimo potwierdzenia w pracach Quintero i Chmaita lepszych wyników po koagulacji sekwencyjnej [19, 93] przejawiających się w zmniejszeniu śmiertelności okołoporodowej dawców, w analizowanej grupie nie potwierdzono takiej zależności (tabele 3, 11, 12, 13), być może ze względu na jej zbyt małą liczebność.

Średnia liczba skoagulowanych naczyń w analizowanej populacji wynosiła 5 i nie różniła się od podawanej przez innych autorów [19, 27, 54, 81], co świadczy o prawdopodobnie prawidłowej identyfikacji połączeń naczyniowych. Średnia objętość amnioredukcji przy zabiegu podawana przez innych autorów waha się od 1725 do 2625 ml [52, 109]. Wartość obliczona dla badanej grupy (1500ml) była nieznacznie niższa niż przytaczana w literaturze. Wskazuje to na konieczność zwrócenia uwagi na to, czy amnioredukcja nie jest zbyt wcześnie przerywana, przed uzyskaniem MVP biorecy 80 mm.

5.3. Przebieg pooperacyjny

Powikłania matczyne po zabiegach fetoskopii zdarzają się wyjątkowo rzadko. Opisywano zapalenie błon płodowych, przedwczesne oddzielenie łożyska z towarzyszącym mu krwawieniem zagrażającym zdrowiu i życiu pacjentki, obrzęk płuc oraz wyciek płynu owodniowego do jamy otrzewnowej [78, 109, 133]. W badanej populacji nie zdarzyły się tego typu poważne powikłania.

Niepowodzeniem zabiegu jest brak cech wycofania się objawów lub nawrót choroby – zarówno ponowne pojawienie się TTTS po okresowej normalizacji objętości płynu owodniowego jak i stwierdzenie TAPS [117]. Częstość takiego rodzaju niepowodzeń oceniana jest na około 1-11% [19, 69, 78, 81, 91]. W naszym materiale było to 3,2%.

Jednym z ocenianych parametrów jest częstość występowania powikłań bezpośrednio wynikających z przeprowadzenia procedury zabiegowej. W przypadku fetoskopii wspomina się o przedwczesnym odpłynięciu płynu owodniowego i czynności skurczowej prowadzącej do poronienia czy porodu w krótkim czasie po zabiegu, brakuje jednak jednoznacznego określenia, do jakiego czasu powikłania są określane jako „krótkoterminowe”.

Senat [109] określił wczesny okres pooperacyjny jako pierwszy tydzień po zabiegu, i tak przyjęto również w przeprowadzonej analizie. PROM w tym czasie opisano w analizowanej grupie u 4,2% pacjentek. W analizowanej grupie odsetek ten był nieco mniejszy – u 5,3% ciężarnych zaobserwowano PROM w ciągu pierwszych 4 tygodni po zabiegu. Była to częstość podobna do 6% podanych przez Senata [109], 7% u Yamamoto [133], 5,3% u Meriki [76], 6,5% u Ierullo [54] i 3,2% odnotowanych przez Pathak [87]. **PROM** w trakcie pierwszych czterech tygodni wystąpił u 9% pacjentek u Senata [109], a u 12% w ciągu trzech tygodni u Yamamoto [133].

Wielu autorów opisuje PROM nie w odniesieniu do czasu, jaki upłynął od zabiegu, a w zależności od wieku ciążowego, w którym ono nastąpiło, ponieważ ma to duże znaczenie dla rokowania. Uważa się, że odpłynięcie płynu owodniowego przed końcem 24 tygodnia ciąży związane jest z bardzo złym rokowaniem – praktycznie w 100% kończy się stratą ciąży, między 24 a 28 tygodniem daje szansę na przeżycie, ale ryzyko zgonu okołoporodowego i trwałych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego są bardzo wysokie, po 28 tygodniu natomiast rokowanie zarówno co do przeżycia, jak i co do późniejszego rozwoju dzieci jest dużo lepsze [133]. W badanej grupie częstość PROM do 24 tygodni ciąży wyniosła 4,7%, podobnie jak u Ierullo (1,3%) [54] i u Yamamoto (6,9%) [133], ale w przeciwieństwie do grupy Yamamoto obarczonej 100% śmiertelnością płodów, w badanej populacji dwie pacjentki urodziły w 32 i 39 tygodniu ciąży po dwoje dzieci bez powikłań neurologicznych. Robyrz podał również częstość PROM do ukończenia 32 tygodnia ciąży 17% [101], co jest podobną liczbą do 15% stwierdzonych w analizowanej grupie. Jedynie Sepulveda podaje w swojej analizie, że 15% porodów (niezależnie od tego, czy przed terminem czy o czasie) spowodowanych było odpłynięciem płynu owodniowego. Podobny odsetek (16%) odnotowano w badanej grupie.

Do poważnych powikłań zabiegu należy strata ciąży opisywana zwykle jako poronienie lub poród przed ukończeniem 24 tygodnia ciąży oraz obumarcie obu płodów [9], oceniane przez Bachata na około 11,8% w ciągu pierwszych 48 godzin po zabiegu [9], przez Barrea na 14,3% w „krótkim”, nie zdefiniowanym ściśle czasie po zabiegu [7]. Senat podaje występowanie poronienia lub porodu do 24 tygodnia ciąży u 17% operowanych [109], Lopriore u 24% [69], podobnie było w badanej grupie – 20%. W badanej grupie odnotowano wyższy odsetek poronień (11,8%) niż 4% podane przez Robyrza [101], 5,6% u Quintero [91] czy 3,5% u Hubera [52], ale podobny do Lopriore (9%) [69], Hechera (12%) [47] i Middeldorpa (14%) [78].

Obumarcie płodu po leczeniu TTTS jest najczęściej spotykane we wczesnym okresie pooperacyjnym – w pierwszym tygodniu następuje około 13-33% wewnątrzmacicznych zgonów [30], w ciągu pierwszych 4 tygodni około 86-90% [15, 82]. W literaturze podawane są dość zbieżne częstości wewnątrzmacicznych zgonów płodów po fetoskopii. Częstość obumarć obu płodów waha się od 4,1% do 12,1% u różnych autorów, jednego płodu – od 33,3% do 56% [15, 65, 113]. W badanej grupie zgon wewnątrzmaciczny obu płodów odnotowano u 9,3% kobiet, jednego płodu u 34,9%, co nie różniło się istotnie od danych przytaczanych przez wspomnianych autorów, mimo że zgony te w badanej grupie następowały wcześniej niż w cytowanych doniesieniach – prawie 66% z nich miało miejsce w pierwszym tygodniu po zabiegu.

Wydaje się, że tempo cofania się zmian po wykonanym zabiegu powinno być aspektem przebiegu pooperacyjnego budzącym duże zainteresowanie. Jednak w przeciwieństwie do danych na temat śmiertelności i zachorowalności po leczeniu TTTS, znaleziono tylko jedną publikację na ten temat. Omówione w niej zostało jedynie zachowanie się objętości płynu owodniowego, autorzy nie wspominali zaburzeń krążenia i obrzęku uogólnionego [3]. Brak normalizacji MVP w pierwszym tygodniu po zabiegu stwierdzono u 29,9% biorców i 19,5% dawców. Utrzymywanie się wielowodzia u 42,4% biorców i 38,6% u dawców wydaje się być znacznie częstsze niż podaje Assaf [3].

Czas trwania ciąży od wykonanego zabiegu do porodu wahał się w badanej grupie w dość szerokim zakresie (od 0 do 20 tygodni), co było zgodne z danymi podawanymi w literaturze – 0 do 23 tygodni u Meriki [76], 0 – 19 u Hechera [47], 0 – 21 u Quintero [92] i Hubera [52], czy 3 – 13 tygodni u Ierullo [54]. Interesujące jest, że czas ten nie koreluje w żaden sposób z wiekiem ciążowym w momencie porodu, jak należałoby przypuszczać, ponieważ nie jest zależny od zaawansowania ciąży w momencie wykonania zabiegu.

Średni wiek ciążowy w momencie porodu obliczany jest na 32 tygodnie w grupie kobiet, które urodziły po ukończeniu 24 tygodnia ciąży [47, 69, 76, 92] lub w grupie rodzących przynajmniej jedno żywe dziecko [113]. Nieco wyższy wiek ciążowy w czasie porodu (33 tygodnie) podają późniejsze publikacje [78, 94, 109], a nawet 34 tygodnie u Hubera [52]. Lenclen podaje średni wiek ciążowy wynoszący 30 tygodni [59], podobny do odnotowanego w grupie badanej.

5.4. Wyniki leczenia

Liczba **żywo urodzonych** dzieci oraz dzieci, które przeżyły 28 dni od porodu należą również do wskaźników określających wyniki leczenia. W badanej grupie dwa żywo urodzone noworodki odnotowano u 57% pacjentek i przynajmniej jednego żywo urodzonego noworodka u 82,6%. Są to wartości zbliżone do podawanych przez Sepulvedę [113] i Hechera [47] – odpowiednio 42 – 48,5%

i 79 – 81,2%. Natomiast przeżycie dwojga dzieci do porodu jest znacznie wyższe u Chmaita [18] – 76%.

Zgony dzieci w okresie noworodkowym stanowią znaczną część umieralności okołoporodowej i dotyczą zwłaszcza wcześniaków i dzieci z małą masą urodzeniową. Ze 120 żywo urodzonych noworodków przeżyło ten okres 86%. Śmiertelność w tym okresie podawana przez innych autorów wahała się pomiędzy 5% podawanymi przez Hechera [48] i 21% u Sepulvedy [113]. Stwierdzone w badanej grupie 14% mieści się w przytoczonym zakresie.

Po ukończeniu okresu noworodkowego (28 dni po porodzie) 44,2% pacjentek miało dwoje żywych dzieci, a 75,6% – przynajmniej jedno. Odsetek przeżycia dwojga dzieci do 28 dnia życia podawany przez różnych autorów wahał się w bardzo szerokim zakresie – od 27,3% u Sepulvedy [113] do 73,7% u Quintero [93]. Te same publikacje podają odsetek matek z przynajmniej jednym żywym dzieckiem od 75,8% do 92% [3, 19, 37, 70, 78, 93, 113].

Masa urodzeniowa dzieci związana jest bezpośrednio z dwoma czynnikami – wiekiem ciążowym w momencie porodu oraz z występowaniem hypotrofii. W grupach dzieci urodzonych po leczeniu TTTS podawana jest średnia masa urodzeniowa biorcy od 1706 g do 2068 g, dawcy – od 1453 g do 1800 g [18, 37, 38, 52, 54, 91], w którym to zakresie mieściły się dane wyliczone dla badanej grupy (1775 g dla biorców i 1552 g dla dawców). Średnia masa urodzeniowa wynosiła 1673 g i była podobna do publikowanej przez innych autorów (1440-1912 g) [59, 69, 76, 113].

Rozwój neurologiczny dzieci z ciąż, w czasie których stwierdzano i leczono zespół przetoczenia pomiędzy płodami, urodzonych wcześniej i z mniejszą masą urodzeniową w porównaniu z dziećmi ze zdrowych ciąż bliźniaczych [94], jest przedmiotem wielu badań i dużego niepokoju zarówno lekarzy, jak i rodziców tych dzieci. Rozwój psychoruchowy dzieci oceniany jest na podstawie badań neurologicznych i psychologicznych przy użyciu różnych narzędzi, wykonywane są badania obrazowe mózgowia w celu stwierdzenia ewentualnych widocznych uszkodzeń OUN. Istotne dla funkcjonowania dziecka w przyszłości jest jednak to, czy znalezione odchylenia od normy mogą wpłynąć na jego rozwój. W powyższej pracy nie brano więc pod uwagę odchyleń od normy stwierdzanych w badaniu ultrasonograficznym mózgowia po porodzie, a jedynie fakt rozpoznania przez pediatrę, neurologa lub rehabilitanta mózgowego porażenia dziecięcego lub innych form trwałego uszkodzenia neurologicznego. Odsetek dzieci z tego typu rozpoznaniem w badanej grupie (7%) był mniejszy niż przytaczany przez większość autorów. Banek [5] podaje 11% znacznych nieprawidłowości neurologicznych w wieku 22 miesięcy, Graef [35] – 7,2% lekkich i 6% ciężkich uszkodzeń (łącznie 13,2%), Lopriore [69] – 6% porażen mózgowych, 7% opóźnień rozwoju umysłowego i 12% opóźnień rozwoju psychomotorycznego – w sumie 18% dzieci z przynajmniej jednym z powyższych. Jediną pracą podającą niższy odsetek uszkodzeń neurologicznych jest praca Quintero mówiąca o 1,9% uszkodzeń neurologicznych [91].

Grupa dzieci z cięż obarczonych TTTS różni się od populacji częstością występowania problemów kardiologicznych. Niezależnie od częściej stwierdzanych strukturalnych wad serca (11,2% w porównaniu z 0,29 – 0,56% w populacji), dzieci te są narażone na zmiany funkcjonalne wynikające zarówno z przebiegu naturalnego choroby jak i z jej leczenia. Zazwyczaj dotyczą one biorców. Najczęstszą nieprawidłowością jest pojawiający się u biorcy z powodu przeciążenia krążenia przerost mięśnia serca związany początkowo tylko z niedomykalnością zastawek przedsionkowo-komorowych, a w bardziej zaawansowanych stadiach ze zwężeniem pierścienia zastawki pnia płucnego i jej czynnościowej atrezji. U części dzieci zmiany te cofają się w czasie ciąży po udanym leczeniu zabiegowym, część z nich prezentuje objawy również po porodzie, rzadko jednakże wymagają one leczenia operacyjnego we wczesnym dzieciństwie [70]. W badanej populacji u 3% dzieci stwierdzono po porodzie RVOTO. Herberg odnotował RVOTO u 7,8% dzieci [49], Van Mieghem podaje trzykrotnie wyższy odsetek niż w populacji bliźniąt ze zdrowych cięż bliźniaczych jednokosmówkowych [128].

5.5. Uwarunkowania wyników leczenia

Nie ma jednoznacznych czynników prognostycznych pozwalających ocenić, która z pacjentek ma największe szanse posiadania dwójki zdrowych dzieci, a u której mimo podjęcia leczenia ciąża zakończy się urodzeniem dwojga martwych płodów lub ich zgonem w okresie noworodkowym. Wiele parametrów było analizowanych w kontekście znaczenia prognostycznego. Najważniejszym z nich wydaje się zaawansowanie choroby. Wpływ zaawansowania choroby określonego w skali Quintero na wyniki leczenia, potwierdzony przez Middeldorpa [78], nie u wszystkich autorów okazał się statystycznie istotny [100, 104, 122], podobnie jak w badanej grupie.

Uważa się, że zaburzenia krążenia pojawiające się u płodu, zwłaszcza w ciąży obciążonej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, zwiększają ryzyko obumarcia tego płodu. Zostało stwierdzone, że nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej dawcy ma związek z większym ryzykiem jego obumarcia [15, 75, 78], jakkolwiek Zikulnig poddaje to w wątpliwość [136]. W badanej grupie potwierdzono istnienie takiej zależności (tabela 3). Stwierdzono też wpływ mniejszej objętości płynu owodniowego dawcy na większe ryzyko jego obumarcia, co można tłumaczyć bardziej nasiloną hypowolemią i jej wpływem na mechanizmy regulujące funkcjonowanie układu krążenia.

Nie znaleziono również doniesień dotyczących wpływu parametrów określanych przed zabiegiem na tempo normalizacji obrazu ultrasonograficznego po zabiegowym leczeniu TTTS.

W badanej grupie stwierdzono, że większa objętość płynu owodniowego biorcy wymagała istotnie dłuższego czasu na powrót do wartości prawidłowej

(tabela 4). Prawdopodobnie wiąże się to z nasileniem poliurii, która nie ustępuje od razu po zabiegu. Mimo pozostawienia prawidłowej objętości płynu owodniowego po zabiegu, tam gdzie poliuria była bardziej nasiloną i wielowodzie silniej wyrażone, skłonność do utrzymywania się wzmożonej diurezy i związanej z tym nadprodukcji płynu owodniowego trwa dłużej. Dawca natomiast, który po zabiegu odzyskuje płyn owodniowy tylko i wyłącznie dzięki uruchomieniu diurezy, szybciej radzi sobie z tym, jeśli nie jest obciążony dodatkowymi obciążeniami, na przykład hypotrofią. Wyższe stopnie zaawansowania wiążące się z wcześniej stwierdzanym brakiem wypełniania się pęcherza moczowego, która świadczy już nie o oligurii a o anurii, oraz zaburzeniami krążenia w postaci wzrostu oporu obwodowego, wiążą się z dłuższym trwaniem oligurii po zabiegu i wolniejszym wzrostem objętości płynu owodniowego u dawcy (tabela 5). Z drugiej strony zależność czasu pojawienia się pęcherza moczowego u dawcy w grupie kobiet w przynajmniej drugim stopniu zaawansowania według Quintero od miejsca koagulacji (tabela 6), sugerująca wolniejszy powrót diurezy do normy u pacjentek, u których koagulowano tętniczą część anastomoz, nie potwierdziła się w zależności powrotu prawidłowej objętości płynu owodniowego dawcy od miejsca koagulacji. Wymagałoby to analizy na większej grupie pacjentek, co było niemożliwe ze względu na konieczność zaprzestania stosowania tej techniki operacyjnej z powodu znacznego odsetka MPD u dawców.

Zależność czasu normalizacji zaburzeń krążenia biorcy od objętości amnioredukcji w trakcie zabiegu i MVP dawcy przed zabiegiem (tabela 7) jest trudna do wyjaśnienia i nie opublikowano dotychczas żadnych doniesień na ten temat. Dłuższy czas potrzebny na normalizację krążenia u dawcy w przypadkach skojarzonych z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu tego płodu (tabela 8) można tłumaczyć tym, że IUGR jest współistniejącym dodatkowym czynnikiem wpływającym na wzrost oporu obwodowego, często niezależnym od TTTS. Nie jest jasne, dlaczego większa liczba skoagulowanych połączeń naczyniowych i punktacja TZ-ZT również kojarzą się z dłuższym czasem normalizacji zaburzeń krążenia u dawców. Ponieważ nie znaleziono w literaturze doniesień na ten temat, nie przytoczono tu żadnej hipotezy, który mogłaby tłumaczyć stwierdzoną zależność.

Analiza związków czasu trwania ciąży z czynnikami prognostycznymi, poza skalą zaawansowania TTTS według Quintero, nie była dotychczas publikowana. W analizowanej grupie potwierdzono brak zależności czasu trwania ciąży od zaawansowania choroby (tabela 9) udowodniany przez wielu autorów [104, 122]. Jedynie Sueters podał, że w I i II stopniu zaawansowania ciąża trwała dłużej niż w III i IV stopniu [119]. Zależność czasu trwania ciąży od wieku ciążowego w momencie wykonania zabiegu stwierdzona w badanej grupie wynika najprawdopodobniej z tego, że późniejsze wykonanie zabiegu uniemożliwia odbycie poronienia czy porodu we wcześniejszym okresie ciąży. W zasadzie tego typu analiza mogłaby dotyczyć tylko porodów, które odbywały się po zakończeniu 27 tygodnia ciąży, kiedy już nie wykonuje się fetoskopii, ale z punktu widzenia

statystycznego również to podejście jest nieprawidłowe. Większa objętość płynu owodniowego dawcy przed zabiegiem była związana z dłuższym czasem trwania ciąży. Należałoby się tutaj zastanowić nad mechanizmem tej zależności, ale nie stworzono dotychczas żadnej hipotezy tłumaczącej ją. Dotyczy to również zaobserwowanego dłuższego czasu trwania ciąży u kobiet, u których zaburzenia krążenia u biorcy cofały się wolnej.

Krótszy czas od zabiegu do porodu obserwowany u pacjentek operowanych w bardziej zaawansowanej ciąży (tabela 10) wydaje się oczywisty – im bardziej zaawansowana ciąża w momencie zabiegu, tym krótszy jest czas pozostający do terminu porodu. Autorzy, którzy podali czas upływający od zabiegu do porodu [47, 52, 54, 76, 92] nie analizowali jego zależności, więc nie ma możliwości poparcia tej opinii danymi z literatury. Podobnie wygląda sytuacja stwierdzonej w analizowanym materiale ujemnej korelacji czasu upływającego od zabiegu do porodu z liczbą skoagulowanych naczyń.

W literaturze nie jest podawana analiza uwarunkowań liczby żywo urodzonych dzieci, nie można więc porównać stwierdzonych zależności (tabela 11) z zależnościami podawanymi przez innych autorów. Zależności te podobne są jednak do związków prawdopodobieństwa urodzenia przynajmniej jednego (tabela 12) i dwojga żywych dzieci (tabela 13). Istnieją również pewne powiązania mogące mieć związek z liczbą żywo urodzonych dzieci, które przedstawiono poniżej.

Nie znaleziono w literaturze danych mogących tłumaczyć większą liczbę żywo urodzonych dzieci, większą szansę na posiadanie przynajmniej jednego i dwojga żywych dzieci u pacjentek operowanych w bardziej zaawansowanej ciąży, natomiast oczywiste wydaje się, że im później odbywał się poród, zarówno jeśli chodzi o czas, jaki upływał od zabiegu do porodu, jak i jeśli chodzi o zaawansowanie ciąży w momencie porodu, tym więcej dzieci miało szansę urodzić się żywo.

Mniejsza objętość płynu owodniowego dawcy i jej wolniejszy powrót do zakresu normy wiązały się z mniejszą liczbą żywo urodzonych dzieci i mniejszą szansą na urodzenie dwojga żywych dzieci. Ten związek nie znalazł wyjaśnienia w piśmiennictwie, ale należałoby odwołać się do mechanizmu bardziej nasilonych konsekwencji hypowolemii wspomnianych przy omawianiu uwarunkowań obumarcia dawcy. Nie znaleziono wyjaśnienia wpływu wolniejszej normalizacji przepływów u biorcy na większą liczbę żywo urodzonych dzieci.

IUGR biorcy w przebiegu TTTS nie wynika z istoty choroby. Ponieważ jest to nałożona na TTTS patologia, podobnie jak w przypadkach ciąży pojedynczej, należałoby się spodziewać większej częstości wewnątrzmacicznych obumarć płodów [36]. Nie zostało to potwierdzone w analizowanym materiale, ale znalazło odbicie w mniejszej liczbie żywo urodzonych dzieci, oraz mniejszej szansie na posiadanie przynajmniej jednego żywego dziecka, które częściowo wynikały z obumarć wewnątrzmacicznych, a częściowo ze zgonów śródporodowych. Hypotrofia dawcy może natomiast w pewnym odsetku przypadków wynikać

z przewlekłej hypowolemii i niedotlenienia płodu w przebiegu TTTS. Znana jest zależność częstości obumarcia dawcy od istnienia u niego zaburzeń krążenia [15], podobna do zależności w izolowanej hypotrofii [36]. Większa skłonność do obumarcia dawcy w przypadkach z nieprawidłowym przepływem w tętnicy pępowinowej tego płodu potwierdziła się w mniejszej liczbie żywo urodzonych dzieci i mniejszych szansach na urodzenie dwojga żywych dzieci u tych pacjentek.

Punktacja TZ-ZT świadczy o rozmiarze zaburzenia równowagi w przepływie krwi przez połączenia naczyniowe – im wyższa punktacja, tym większa jest przewaga objętości krwi przekazywanej od dawcy do biorecy nad objętością krwi przekazywanej w odwrotnym kierunku. Wyższa punktacja oznacza też, że po zabiegu powinno dochodzić do bardziej gwałtownych zmian objętości krwi krążącej u obu płodów. Odbiło się to w istotny sposób na liczbie żywo urodzonych dzieci i odsetku kobiet rodzących dwoje żywych dzieci.

Masa urodzeniowa biorecy była niższa przy bardziej zaawansowanej ciąży w dniu zabiegu i przy niższej punktacji TZ-ZT (tabela 14). U dawcy jedyna zależność dotyczyła tempa powrotu do normy zaburzeń krążenia (tabela 15) – wolniejsza normalizacja tych zaburzeń pozwalała na osiągnięcie większej masy urodzeniowej przez biorecę i dawcę. Nie zaleziono wyjaśnienia tych zjawisk w literaturze.

Przeżycie dzieci do 28 doby po porodzie jest wskaźnikiem bardzo chętnie używanym przez wielu badaczy zajmujących się zespołem przetoczenia krwi pomiędzy płodami. W badanej grupie liczba dzieci, które przeżyły okres noworodkowy (tabela 16), liczba pacjentek u których przynajmniej jedno (tabela 17) lub dwoje dzieci (tabela 18) przeżyło ten okres zależała od zaawansowania ciąży w momencie zabiegu, czasu jaki upłynął od zabiegu do porodu, zaawansowania ciąży w momencie porodu i masy urodzeniowej dzieci. Związek przeżycia z czasem trwania ciąży podał też Lopriore [69], ale inni autorzy nie analizowali tych związków.

Morris [81] podał, że im więcej czasu mija od zabiegu fetoskopii do porodu i im bliżej terminu porodu odbywa się poród, tym mniejszy jest odsetek dzieci ze stwierdzanymi zaburzeniami neurologicznymi. Bardziej zaawansowana ciąża w momencie wykonania zabiegu, krótszy czas trwania ciąży, mniejsza masa urodzeniowa i wyższy stopień zaawansowania kojarzyły się u Lopriore z większym ryzykiem MPD [69]. W badanej grupie nie stwierdzono żadnych zależności wystąpienia MPD z czynnikami przedstawionymi przez Lopriore (tabele 19 i 20).

5.6. Wpływ punktacji TZ-ZT na wyniki leczenia

Stworzona przez autorkę pracy punktacja TZ-ZT umożliwiająca ocenę przewagi przepływu krwi przez naczynia łączące w stronę biorecy w porównaniu z przepływem do dawcy okazała się istotna klinicznie. Wyższa punktacja kojarzyła się już w czasie trwania ciąży z wolniejszym cofaniem się zmian w układzie krążenia

dawców (tabela 8). Wiązała się też z mniejszą liczbą żywo urodzonych dzieci (tabela 11) i dzieci przeżywających do 28 dnia po porodzie (tabela 16), mniejszą szansą na urodzenie dwojga żywych dzieci (tabela 13) oraz przeżycie tej dwójki do końca okresu noworodkowego (tabela 18). Była z nią też związana mniejsza masa urodzeniowa biorcy (tabela 14). Nie spotkano nigdzie w literaturze innej próby oceny stopnia niezrównoważenia przepływu krwi pomiędzy płodami. Zaproponowana punktacja TZ-ZT nie jest możliwa do oceny przed zabiegiem, ale w trakcie zabiegu pozwala przybliżyć rokowanie dla operowanej pacjentki. W obliczu bardzo małej liczby istotnych rokowniczo czynników taka możliwość jest bardzo cenna dla ustalania prognozy dalszego przebiegu ciąży.

5.7. Wpływ miejsca koagulacji na wyniki leczenia

Wybór miejsca koagulacji w czasie zabiegu fetoskopii nie był nigdzie w literaturze opisywany – dopiero Chmait w 2010 roku przywołał nie opublikowany wcześniej zwyczaj koagulowania tętniczej części połączenia naczyniowego przyjęty przez autorkę pracy w 2007 roku do praktyki operacyjnej [19]. Podczas gromadzenia danych na temat rozwoju neurologicznego dzieci stwierdzono na tyle istotny wzrost częstości MPD u dawców (tabela 23), że spowodował on odstępianie od koagulowania anastomoz w ten sposób i spowodował zmianę techniki operacyjnej na nową, z założenia omijającą naczynia po stronie dawcy. Nie przyniosło to istotnego obniżenia liczby dzieci żywo urodzonych i przeżywających do 28 dnia po porodzie (tabela 21), ale w tej grupie u żadnego dziecka nie stwierdzono objawów uszkodzenia OUN.

Ze względu na to, że odsetki żywych urodzeń i przeżycia do końca okresu noworodkowego nie zależą od miejsca koagulacji naczyń łączących, możliwość prawidłowego rozwoju psychoruchowego dzieci jest argumentem, który przemawia za unikaniem koagulacji tętniczej części anastomoz należącej do dawcy.

Prawdopodobny mechanizm prowadzący do uszkodzenia OUN dawcy wynika z odcięcia dopływu krwi do kosmków łożyska unaczynianych zamykanym naczyniem. Mimo braku widocznego naczynia żylnego pozwalającego na powrót krwi z tego kosmka do dawcy, nie można wykluczyć istnienia bardzo drobnych, lub przebiegających pod powierzchnią łożyska i z tego powodu niewidocznych naczyń żylnych, prowadzących do dawcy. Jeśli przyjmie się takie założenie, koagulacja naczynia tętniczego pozbawia płód możliwości korzystania z unaczynianego nia kosmka. U dawcy, który zwykle ma mniejszą powierzchnię łożyska niż biorca [94], to ograniczenie może przekraczać jego zdolności adaptacyjne i prowadzić do niedotlenienia mózgu pozostawiającego trwale skutki w postaci uszkodzenia funkcji OUN. Unikanie koagulowania tętniczej części anastomoz należącej do dawcy wydaje się być uzasadnione.

5.8. Nowa klasyfikacja

Prostota klasyfikacji zaawansowania TTTS stworzonej przez Quintero [95] jest główną jej zaletą pozwalającą na szerokie stosowanie w praktyce mimo wielu zastrzeżeń co do jej przydatności w ocenie rokowania u pacjentek leczonych fetoskopowo [104, 122]. Wszystkie modyfikacje tej skali lub nowe klasyfikacje są bardzo skomplikowane w użyciu albo nie mają istotnego wpływu na ocenę rokowania [44, 56, 107].

W badanej grupie pacjentek stwierdzono bardzo istotną zależność wyników leczenia od zaawansowania ciąży w momencie wykonania zabiegu fetoskopii. Wiek ciążowy w dniu operacji wpływał na czas trwania ciąży (tabela 9), liczbę żywo urodzonych dzieci (tabela 11), szanse urodzenia przynajmniej jednego żywego dziecka (tabela 12), szanse urodzenia dwojga żywych dzieci (tabela 13), masę urodzeniową biorcy (tabela 14), liczbę dzieci, które przeżyły pierwszych 28 dni po porodzie (tabela 16) i szanse przeżycia przynajmniej jednego dziecka do 28 dnia życia (tabela 17). Zikulnig podaje, że nie stwierdził takiej korelacji [136].

W przedstawionej analizie nie uzyskano zależności żadnego parametru określającego wyniki leczenia od zaawansowania TTTS według Quintero (tabele od 9 do 20). Huber podaje, że w jego materiale wyższe stopnie zaawansowania wiązały się z niższymi odsetkami przeżyć noworodków i krótszym czasem, jaki upływał od zabiegu do porodu [52]. Interpretując te dane trzeba jednak brać pod uwagę, że w badanej grupie pacjentki w niższych stopniach zaawansowania operowane były w bardziej zaawansowanej ciąży. Wpływ wyższych stopni zaawansowania na gorsze wyniki leczenia w tej populacji może być wywołany zależnością wyników od wieku ciążowego a nie od zaawansowania choroby. U Lopriore, który opisuje grupę, w której pacjentki operowane w bardziej zaawansowanej ciąży prezentowały wyższe stopnie zaawansowania TTTS takiej zależności nie zaobserwowano [69], co może potwierdzać większy wpływ zaawansowania ciąży na wyniki leczenia. Podobny wniosek można wysnuć z analizy przedstawionej przez Taylor, w której nie ma związku zaawansowania ciąży i stopnia zaawansowania choroby, a stopień zaawansowania nie koreluje z wynikami leczenia zarówno w analizie poszczególnych stopni jak i w grupach I-II i III-IV [122].

Niektórzy autorzy, jak na przykład Senat, uzyskują lepsze wyniki w niższych stopniach zaawansowania, zwłaszcza jeśli analizuje się łącznie I i II oraz III i IV stopień zaawansowania [113]. Opublikowano też metaanalizę pokazującą lepsze wyniki w I i IV stopniu zaawansowania w porównaniu z II i III podobnie jak u Meriki [76], natomiast połączenie stopni I z II i III z IV nie dało w tej analizie różnicy w uzyskanych przeżyciach [104].

Podjęto próbę stworzenia klasyfikacji opartej w głównej mierze na liczbie skończonych tygodni ciąży w momencie przystąpienia do zabiegu, ale uwzględniającej również inne objawy ujęte w skali Quintero. Analiza tak stworzonej

klasyfikacji wykazała silną zależność czasu trwania ciąży (rycina 25), szansy na urodzenie dwojga lub przynajmniej jednego żywego dziecka, oraz na przeżycie przynajmniej jednego dziecka do końca okresu noworodkowego (tabela 24) od stopnia zaawansowania choroby. Nie stwierdzono w przeprowadzonej analizie związku stopnia zaawansowania wyrażonego w skali N z ryzykiem wystąpienia MPD u dzieci (tabela 25).

Ustalenie stopnia zaawansowania w nowej skali nazwanej skalą N wymaga oceny w badaniu ultrasonograficznym tych samych parametrów, które potrzebne są do oceny według Quintero. Są to elementy badania położniczego obejmującego badanie dopplerowskie. Utrzymane więc jest tutaj założenie, że metoda powinna być dostępna dla położników nie przeszkolonych w wykonywaniu badania echokardiograficznego płodu oraz mniej doświadczonych w ocenie połączeń tętniczo-tętnicznych.

Sposób obliczania stopnia zaawansowania jest nieco bardziej skomplikowany niż w przypadku skali Quintero, ale wydaje się że w obliczu dużo większej skuteczności w ocenie rokowania, może to być zaakceptowane przez lekarzy zajmujących się leczeniem TTTS. Korzyść z możliwości dokładniejszego niż dotychczas określenia możliwości osiągnięcia sukcesu terapeutycznego w leczeniu TTTS jest tak duża, że poświęcenie nieco więcej czasu na podstawienie uzyskanych wartości do zaprezentowanego wzoru i obliczenie stopnia zaawansowania z pewnością nie będzie stanowiła istotnego problemu.

6. Wnioski

1. W trakcie leczenia TTTS laserową fotokoagulacją naczyń łączących należy unikać zamykania tętniczej części anastomoz, jeśli należy ona do dawcy. Takie postępowanie powinno spowodować spadek częstości występowania MDP u dawców nie wpływając jednocześnie na przeżycie płodów i noworodków.
2. Nowo utworzona skala opisująca zaawansowanie zespołu przetoczenia krwi pomiędzy płodami wykazuje dużą wartość prognostyczną i pozwala ustalić bardziej precyzyjnie niż dotychczas rokowanie dla pacjentek przygotowywanych do zabiegu fetoskopii z powodu TTTS.

7. Streszczenie

Leczenie fetoskopowe zespołu przetoczenia pomiędzy płodami ma stosunkowo krótką, zaledwie dwudziestoletnią historię. Szybkie rozpowszechnienie tej metody leczenia wynika z jej wysokiej skuteczności w porównaniu nie tylko z postępowaniem zachowawczym, ale również z wcześniej stosowanym leczeniem zabiegowym (amnioredukcje, septostomie).

Przeprowadzono wiele badań mających na celu określenie czynników prognostycznych pozwalających na kwalifikację pacjentek do grup ryzyka, w wyniku których pojawiły się różne propozycje klasyfikacji zaawansowania choroby. Jedyną ogólnie przyjętą i stosowaną w praktyce pozostaje przedstawiona w 1999 roku pięciostopniowa skala Quintero. Jej przydatność w prognozowaniu wyników leczenia fetoskopowego jest stale kwestionowana, ale nie stworzono innej, bardziej efektywnej klasyfikacji, którą można byłoby ją zastąpić.

Drugim aspektem podlegającym bardzo intensywnym badaniom i zmianom jest technika wykonywania zabiegów. Sposób przeprowadzenia koagulacji naczyń, stanowiącej istotę operacji, jest stale modyfikowany, aby przy jak najmniejszym ryzyku powikłań i nawrotu choroby można było uzyskać jak najlepsze wyniki leczenia. Udoskonalane są również narzędzia, które dzięki współpracy lekarzy i konstruktorów są coraz lepiej dostosowane do tego rodzaju zabiegów.

Autorka pracy postanowiła podjąć próbę oceny czynników ryzyka w kontekście ich przydatności w określaniu zaawansowania choroby i rokowania, oraz porównać wyniki leczenia przy zastosowaniu własnej modyfikacji techniki operacyjnej.

Poddano analizie grupę 94 pacjentek zoperowanych fetoskopowo z powodu zespołu przetoczenia krwi pomiędzy płodami w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2005-2010. W tym okresie dokonano modyfikacji techniki wykonywanego zabiegu poprzez zmianę miejsca wykonywania koagulacji połączeń naczyniowych – porównano wyniki leczenia przy zastosowaniu najstarszej metody (losowo wybieranego miejsca koagulacji), nieco nowszej metody wprowadzonej przez Quintero (koagulacja strony tętniczej połączenia) i własnej modyfikacji (koagulacja naczyń biorcy w obrębie anastomoz).

Analiza danych dotyczących poddawanych zabiegom ciężarnych pozwoliła stworzyć nową skalę określającą zaawansowanie choroby posiadającą ścisłą korelację z wynikami leczenia. Dokładnie opisano nową skalę oraz przytoczono zależności statystyczne wyników leczenia od zaawansowania zespołu przetoczenia krwi pomiędzy płodami.

W dyskusji porównano analizowaną grupę do grup pacjentek opisywanych przez innych autorów oraz porównano uzyskane wyniki leczenia z przytaczanymi w piśmiennictwie.

Pracę podsumowują dwa wnioski – jeden z nich dotyczy przydatności nowo utworzonej skali opisującej zaawansowanie choroby, drugi natomiast określa najkorzystniejsze dla płodów miejsce koagulacji połączeń naczyniowych.

8. Summary

Fetoscopic treatment of twin to twin transfusion syndrome has a relatively short history of twenty years. Fast spread of this method is a result of its good results, when comparing not only to the conservative management, but also to the earlier used methods (amnioreduction and septostomy).

Many studies were performed to establish factors qualifying patients to the risk groups, which resulted in proposed staging systems. The only one really used, is the staging proposed by Quintero in 1999. Its correlation to the treatment results is questioned, but no other, better one has been proposed so far.

The second very intensively studied aspect is the technique of surgery. The way of coagulation of communicating vessels is continuously modified to achieve the best treatment results at the lowest risk of complications and recurrence. Thanks to the cooperation of the surgeons with the producers, the equipment is also better and better adapted to this kind of surgery.

The author of the study decided to assess the risk factors usefulness in describing the progress of the disease and prognosis of the pregnancy outcome in the treated patients. The second aim of the study was to compare the treatment results after own modification of the surgery technique.

A group of 94 patients who underwent fetoscopy for twin to twin transfusion syndrome in the Department of Obstetrics of Medical University of Gdansk in 2005-2010 was analyzed. In this period the place of coagulation of communicating vessels was changed – treatment results were compared for the groups treated with the oldest method (randomly coagulated vessels), newer one (coagulation of arterial part of the anastomoses), and own modification (coagulation of recipient vessels in the anastomoses).

Performing analysis of data assessed before surgery, allowed creating a new staging, which had a strong correlation to the treatment results. The new staging was described and correlation between staging and pregnancy outcome was presented.

In the discussion analyzed group and treatment results were compared to the groups described by other authors.

At the end of the study two conclusions were presented – one of them assessed usefulness of the new staging system; the other one described the best place of coagulation of communicating vessels.

9. Piśmiennictwo

1. – <http://www.nucleagena.pl/files/rekomendacjaopiekaprzeporodowa.pdf> z dnia 11.11.2010
2. – <http://fetus.szpitalkarowa.pl/nlink1.htm> z dnia 11.11.2010
3. Assaf S., Korst L., Chmait R.: Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J. Ultrasound Med.* 2010, 29, 10, 1431-1436.
4. Bajoria R., Gibson M., Ward S., Sooranna S., Neilson J., Westwood M.: Placental regulation of insulin-like growth factor in monochorionic twins with chronic twin-twin transfusion syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 7, 3150-3156.
5. Banek C., Hecher K., Hackeloer B., Bartmann P.: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003, 188,4, 876-880.
6. Barigye O., Pasquinin L., Galea P., Chambers H., Chappell L., Fisk N.: High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *P.L.o.S. Med.* 2005, 2, 6, e172.
7. Barrea C., Hornberger L., Alkazaleh F., McCrindle B., Roberts A., Berezovska O., Windrim R., Seaward P., Smallhorn J., Ryan G.: Impact of selective laser ablation of placental anastomoses on the cardiovascular pathology of the recipient twin in severe twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 195,5, 1388-1395.
8. Baschat A., Galan H., Bhide A., Berg C., Kush M., Oepkes D., Thilaganathan B., Gembruch U., Harman C.: Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006, 27, 1, 41-47.
9. Baschat A., Gungor S., Glosemeyer P., Huber A., Hecher K.: Changes in umbilical venous volume flow after fetoscopic laser occlusion of placental vascular anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010, 203, 5, 479.e1-6.
10. Blickstein I., Arabin B., Lewi L., Matias A., Kavak Z., Basgul A., Kalish R., Vladareanu R., Ville Y.: A template for defining the perinatal care of monochorionic twins: the Istanbul international ad hoc committee. *J. Perinat. Med.* 2010, 38, 2, 107-110.

11. Bręborowicz G., Malinowski W., Ronin-Walknowska E.: Ciąża wielopłodowa. Poznań: OWN, 2010. ISBN 8373140077.
12. Bręborowicz G., Malinowski W., Ronin-Walknowska E.: Atlas ciąży wielopłodowej. Poznań: OWN, 2008. ISBN 9780-83-7314-029-5.
13. Callen P.: Amniotic fluid: its role in fetal health and disease. W: Callen P.: Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, ed. 4. Philadelphia: Saunders, 2000, s. 965-972.
14. Carroll S., Soothill P., Abdel-Fattah S., Porter H., Montague I., Kyle P.: Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *B.J.O.G.* 2002, 109, 2, 182-186.
15. Cavicchioni O., Yamamoto M., Robyr R., Takahashi Y., Ville Y.: Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *B.J.O.G.* 2006, 113, 5, 590-594.
16. Chalouhi G., Stirnemann J., Salomon L., Essaoui M., Quibel T., Ville Y.: Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010, 15, 6, 349-356.
17. Chanoufi M., Temime R., Madmoudi A., Ounaissa K., Jebnoun S., Abid W., Nsiri R., Chelli H., Khrouf N., Siala-Gaigi S.: Clinical and anatomic features of acardiac twins. *Med. Princ. Pract.* 2004, 13,6, 375-379.
18. Chmait R., Assaf S., Benirschke K.: Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications. *Placenta* 2010, 31,7, 611-614.
19. Chmait R., Khan A., Benirschke K., Miller D., Korst L., Goodwin T.: Perinatal survival following preferential sequential selective laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010, 23,1, 10-16.
20. Cohen S., Dulitzky M., Lipitz S., Mashiach S., Schiff E.: New birth weight nomograms for twin gestations on the basis of accurate gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997, 177,5, 1101-1104.
21. Corsello G., Piro E.: The world of twins: an update. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010, 23, Suppl 3, 59-62.
22. Crombleholme T., Shera D., Lee H., Johnson M., D'Alton M., Porter F., Chyu J., Silver R., Abuhamad A., Saade G., Shields L., Kauffman D., Stone J., Albanese C., Bahado-Singh R., Ball R., Bilaniuk L., Coleman B., Farmer D., Feldstein V., Harrison M., Hedrick H, Livingston J., Lorenz R., Miller D., Norton M., Polzin W., Robinson J., Rychik J., Sandberg P., Seri I., Simon E., Simpson L., Yedigiarova L., Wilson R., Young B.: 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, 4, 396.e1-396.e9.

23. Czernik C., Proquitte H., Metze B, Buhner C.: Hydrops fetalis – has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011, 24, 2, 258-63.
24. De Lia J., Emery M., Sheafor S., Jennison T.: Twin transfusion syndrome: successful in utero treatment with digoxin. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1985, 23,3, 197-201.
25. De Lia J., Cruikshank D., Keye W.: Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1990, 75, 6, 1046-1053.
26. Dias T., Mahsud-Dornan S., Bhide A., Papageorghiou A., Thilaganathan B.: Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010, 35, 2, 201-204.
27. Diehl W., Hecher K., Zikulnig L., Vetter M., Hackelöer B.: Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001, 22, 10,876-881.
28. Dodd J., Crowther C., Dare M., Middleton P.: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, 25, 1, CD003927.
29. El Kateb A Nasr B, Nassar M, Bernard J., Ville Y.: First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2007, 27,10, 922-925.
30. Fisk N., Duncombe G., Sullivan M.: The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2009, 30, 5, 379-390.
31. Fowlie P., Davis P., McGuire W.: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002, 3, CD000174.
32. Fratelli N., Perfumo F., Fichera A., Valcamonico A., Marella D., Frusca T.: Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum. Dev.* 2011, 87, 1, 27-30.
33. Galea P., Jain V., Fisk N.: Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat. Diagn.* 2005, 25, 9,777-785.
34. Ghi T., Huggon I., Zosmer N., Nicolaides K.: Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001, 18, 6, 610-614.
35. Graef C., Ellenrieder B., Hecher K., Hackelöer B., Huber A., Bartmann P.: Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 194, 2, 303-308.
36. Gratacos E., Lewi L., Munoz B., Acosta-Rojas R., Hernandez-Andrade E., Martinez J., Carreras E., Deprest J.: Classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according

- to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007, 30, 1, 28-30.
37. Gratacós E., Van Schoubroeck D., Carreras E., Devlieger R., Roma E., Cabero L., Deprest J.: Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002, 20, 2, 125-130.
 38. Gratacós E., Van Schoubroeck D., Carreras E., Devlieger R., Roma E., Cabero L., Deprest J.: Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: incidence and clinical relevance. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002, 19, 5, 449-453.
 39. Gucciardo L., Lewi L., Vaast P., Debska M., De Catte L., Van Mieghem T., Done E., Devlieger R., Deprest J.: Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective.: *Prenat. Diagn.* 2010, 30, 5, 438-444.
 40. Hack K., Derks J., Elias S., Franx A., Ross E., Voerman S., Bode C., Koopman-Esseboom C., Visser G.: Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *B.J.O.G.* 2008, 115, 1, 58-67.
 41. Hack K., Derks J., Schaap A., Lopriore E., Elias S., Arabin B., Eggink A., Sollie K., Mol B., Duvekot H., Willekes C., Go A., Koopman-Esseboom C., Vandenbussche F., Visser G.: Perinatal outcome of monomniotic twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2009, 113, 2, 353-360.
 42. Hack K., Nikkels P., Koopman-Esseboom C., Derks J., Elias S., van Gemert M., Visser G.: Placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta* 2008, 29, 11, 976-981.
 43. Han S., Crowther C., Moore V.: Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 7, CD000940.
 44. Harkness U., Crombleholme T.: Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Semin. Perinatol.* 2005, 29, 5, 296-304.
 45. Has R.: Non-immune hydrops fetalis in a first trimester: a review of 30 cases. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2001, 28, 3, 187-190.
 46. Hecher K., Lewi L., Gratacos E., Huber A., Ville Y., Deprest J.: Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006, 28, 5, 688-691.
 47. Hecher K., Plath H., Bregenzer T., Hansmann M., Hackelöer B.J.: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 180, 3, 717-724.
 48. Hecher K., Diehl W., Zikulnig L., Vetter M., Hackelöer B.: 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, 1, 135-139.

49. Herberg U., Gross W., Bartmann P., Banek C., Hecher K., Breuer J.: Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006, 92,1, 95-100.
50. Hirata T., Osuga Y., Fujimoto A., Oishi H., Hiroi H., Fujiwara T., Yano T., Taketani Y.: Conjoined twins in a triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst transfer: case report and review of the literature. *Fertil. Steril.* 2009, 91, 3, 933.e9-933.e12.
51. Huber A., Baschat A., Bregenzler T., Diemert A., Tchirikov M., Hackelöer B., Hecher K.: Laser coagulation of placental anastomoses with a 30 degrees fetoscope in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome with anterior placenta. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008, 31, 4,412-416.
52. Huber A., Diehl W., Bregenzler T., Hackelöer B., Hecher K.: Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet. Gynecol.* 2006, 108, 2, 333-337.
53. Hyett J., Noble P., Snijders J., Montenegro N., Nicolaides K.: Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996, 7, 4, 239-244.
54. Ierullo A., Papageorghiou A., Bhide A., Fratelli N., Thilaganathan B.: Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator. *B.J.O.G.* 2007, 114, 6, 689-693.
55. Ishii K., Chmait R., Martínez J., Nakata M., Quintero R.: 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, 2, 164-168.
56. Jain V., Fisk N.: The twin-twin transfusion syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2004, 47, 1, 181-202.
57. Joseph K., Fahey J., Platt R., Liston R., Lee S., Sauve R., Liu S., Allen A., Kramer M.: An outcome-based approach for the creation of fetal growth standards: do singletons and twins need separate standards? *Am. J. Epidemiol.* 2009, 169, 5, 616-624.
58. Karatza A., Wolfenden J., Taylor M., Wee L., Fisk N., Gardiner H.: Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002, 88, 3, 271-277.
59. Lenclen R., Paupe A., Ciarlo G., Couderc S., Castela F., Ortqvist L., Ville Y.: 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, 5, 450.e1-450.e7.
60. Lewi L., Cannie M., Blickstein I., Jani J., Huber A., Hecher K., Dymarkowski S., Gratacos E., Lewi P., Deprest J.: Placental sharing, birthweight

- discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007, 197, 6, 587.e1-587.e8.
61. Lewi L., Gucciardo L., Van Mieghem T., de Koninck P.: Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification. *Fetal Diagn. Ther.* 2010, 27, 3, 121-133.
 62. Lewi L., Lewi P., Diemert A., Jani J., Gucciardo L., Van Mieghem T., Done E., Gratacos E., Huber A., Hecher K., Deprest J.: The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 199, 5, 493.e1-493.e7.
 63. Lewi L.: Opinion Cord entanglement in monoamniotic twin: does it really matter? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010, 35, 2, 139-141.
 64. Lewi L., Van Schoubroeck D., Gratacos E., Witters I., Timmerman D., Deprest J.: Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2003, 15, 2, 177-194.
 65. Lewi L., Jani J., Blickstein I., Huber A., Gucciardo L., Van Mieghem T., Done E., Boes A., Hecher K., Gratacos E., Lewi P., Deprest J.: The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive therapy: a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 199, 5, 514.e1-514.e8.
 66. Lopriore E., Lewi L., Oepkes D., Debeer A., Vandenbussche F., Deprest J., Walther F.: In utero acquired limb ischemia in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat. Diagn.* 2008, 28, 9, 800-804.
 67. Lopriore E., Middeldorp J., Oepkes D., Kanhai H., Walther F., Vandenbussche F.: Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta* 2007, 28, 1, 47-51.
 68. Lopriore E., Oepkes D.: Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2008, 13, 4, 231-238.
 69. Lopriore E., Ortibus E., Acosta-Rojas R., Le Cessie S., Middeldorp J., Oepkes D., Gratacos E., Vandenbussche F., Deprest J., Walther F., Lewi L.: Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet. Gynecol.* 2009, 113, 2, 361-366.
 70. Lopriore E., Sueters M., Middeldorp J., Oepkes D., Vandenbussche F., Walther F.: Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses. *J. Pediatr.* 2005, 147, 5, 597-602.
 71. Loughheed J., Sinclair B., Fung Kee Fung K., Bigras J., Ryan G., Smallhorn J., Hornberger L.: Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 5, 1533-1538.

-
72. Magann E., Sanderson M., Martin J., Chauhan S.: The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 182, 6, 1581-1588.
 73. Mahieu-Caputo D., Dommergues M., Delezoide A., Lacoste M., Cai Y., Narcy F., Jolly D., Gonzales M., Dumez Y., Gubler M.: Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am. J. Pathol.* 2000, 156, 2, 629-636.
 74. Mahieu-Caputo D., Meulemans A., Martinovic J., Gubler M., Delezoide A., Muller F., Madelenat P., Fisk N., Dommergues M.: Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr. Res.* 2005, 58, 4, 685-688.
 75. Martínez J., Bermúdez C., Becerra C., López J., Morales W., Quintero R.: The role of Doppler studies in predicting individual intrauterine fetal demise after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003, 22, 3, 246-251.
 76. Meriki N., Smoleniec J., Challis D., Welsh A.: Immediate outcome of twin-twin transfusion syndrome following selective laser photocoagulation of communicating vessels at the NSW Fetal Therapy Centre. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2010, 50, 2, 112-119.
 77. Middeldorp J., Lopriore E., Sueters M., Jansen F., Ringers J., Klumper F., Oepkes D., Vandenbussche F.: Laparoscopically guided uterine entry for fetoscopy in twin-to-twin transfusion syndrome with completely anterior placenta: a novel technique. *Fetal Diagn. Ther.* 2007, 22, 6, 409-415.
 78. Middeldorp J., Sueters M., Lopriore E., Klumper F., Oepkes D., Devlieger R., Kanhai H., Vandenbussche F.: Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn. Ther.* 2007, 22, 3, 190-194.
 79. Miller J., Turan S., Baschat A.: Fetal growth restriction. *Semin. Perinatol.* 2008, 32, 4, 274-280.
 80. Moon-Grady A., Rand L., Lemley B., Gosnell K., Hornberger L., Lee H.: Effect of Selective Fetoscopic Laser Photocoagulation Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome on Pulmonary Valve Pathology in Recipient Twins. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011, 37, 1, 27-33.
 81. Morris R., Selman T., Harbidge A., Martin W., Kilby M.: Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *B.J.O.G.* 2010, 117, 11, 1350-1357.
 82. Muratore C., Carr S., Lewi L., Delieger R., Carpenter M., Jani J., Deprest J., Luks F.: Survival after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: when are they out of the woods? *J. Pediatr. Surg.* 2009, 44, 1, 66-69.

83. Ong S., Zamora J., Khan K., Kilby M.: Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *B.J.O.G.* 2006, 113, 9, 992-998.
84. Pajkrt E., Jauniaux E.: First-trimester diagnosis of conjoined twins. *Prenat. Diagn.* 2005, 25, 9, 820-826.
85. Papageorghiou A., Bakoulas V., Sebire N., Nicolaides K.: Interauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008, 32, 7, 890-893.
86. Pasquini L., Wimalasundera R., Fishera A., Barigye O., Chappell L., Fisk N.: High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006, 28, 5, 681-687.
87. Pathak B., Khan A., Assaf S., Miller D., Chmait R.: Amniopatch as a treatment for rupture of membranes following laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn. Ther.* 2010, 27, 3, 134-137.
88. Quintero R., Bornick P., Morales W., Allen M.: Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001, 185, 3, 689-696.
89. Quintero R., Chmait R., Murakoshi T., Pankrac Z., Swiatkowska M., Bornick P., Allen M.: Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 194, 4, 982-991.
90. Quintero R., Chmait RH.: The cocoon sign: a potential sonographic pitfall in the diagnosis of twin – twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004, 23, 1, 38-41.
91. Quintero R., Comas C., Bornick P., Allen M., Kruger M.: Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000, 16, 3, 230-236.
92. Quintero R., Dickinson J., Morales W., Bornick P., Bermúdez C., Cincotta R., Chan F., Allen M.: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003, 188, 5, 1333-1340.
93. Quintero R., Ishii K., Chmait R., Bornick P., Allen M., Kontopoulos E.: Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2007, 20, 10, 763-768.
94. Quintero R., Martinez J., Lopez J., Bermudez C., Becerra C., Morales W., Arroyo J.: Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, 192, 4, 1112-1118.
95. Quintero R., Morales W., Allen M., Bornick P., Johnson P., Kruger M.: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J. Perinatol.* 1999, 19, 8, 550-555.
96. Quintero R., Morales W., Mendoza G., Allen M., Kalter C., Giannina G., Angel J.: Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1998, 53, 12 Suppl, S97-103.

97. Quintero R., Bornick P., Allen M., Johnson P.: Selective laser photocoagulation of communicating vessels in severe twin-twin transfusion syndrome in women with anterior placenta. *Obstet. Gynecol.* 2001, 97, 3, 477-481.
98. Raboisson M., Fouron J., Lamoureux J., Leduc L., Grignon A., Proulx F., Gamache S.: Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004, 110, 19, 3043-3048.
99. Respondek-Liberska M., Preis K., Świątkowska-Freund M., Krasoń A., Kaczmarek P., Janiak K., Kozarzewski M., Wysocki K., Cichosz E., Krasomski G., Emerich J.: Ocena budowy serca płodów w prenatalnej diagnostyce zroślaków. *Ultrasonografia* 1998, 2, 68-69.
100. Roberts D., Gates S., Kilby M., Neilson J.: Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008, 31, 6, 701-711.
101. Robyr R., Lewi L., Salomon L., Yamamoto M., Bernard J., Deprest J., Ville Y.: Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 194, 3, 796-803.
102. Rodriguez M., Bruce J., Jimenez X., Romaguera R., Bancalari E., Garcia O., Ferrer P.: Nonimmune hydrops fetalis in the liveborn: series of 32 autopsies. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2005, 8, 3, 369-378.
103. Rossi A., D'Addario V.: Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 198, 2, 147-152.
104. 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, 7, 573-544.
105. Russel Z., Quintero R., Kontopoulos E.: Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2007, 12, 6, 439-449.
106. Russell Z., Quintero R., Kontopoulos E.: What is the definition of pulsatile umbilical venous flow in twin-twin transfusion syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 199, 6, 634.e1-634.e4.
107. Rychik J., Tian Z., Bebbington M., Xu F., McCann M., Mann S., Wilson R., Johnson M.: The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007, 197, 4, 392.e1-392.e8.
108. Sebire N., D'Ercole C., Carvelho M., Sepulveda W., Nicolaidis K.: Intertwin membrane folding in monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998, 11, 5, 324-327.
109. Senat M., Deprest J., Boulvain M., Paupe A., Winer N., Ville Y.: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 2, 136-144.

110. Senat M., Quarello E., Levailant J., Buonumano A., Boulvain M., Frydman R.: Determining chorionicity in twin gestations: three dimensional (3D) multiplanar sonographic measurement of intra-amniotic membrane thickness. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006, 28, 5, 665-669.
111. Sepulveda W., Sebire N., Hughes K., Kalogeropoulos A., Nicolaides K.: Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1997, 89, 3, 439-441.
112. Sepulveda W., Sebire N., Hughes K., Odibo A., Nicolaides K.: The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996, 7, 6, 421-423.
113. Sepulveda W., Wong A., Dezerega V., Devoto J., Alcalde JL.: Endoscopic laser surgery in severe second-trimester twin-twin transfusion syndrome: a three-year experience from a Latin American center. *Prenat. Diagn.* 2007, 27, 11, 1033-1038.
114. Shetty A., Smith A.: The sonographic diagnosis of chorionicity. *Prenat. Diagn.* 2005, 25, 9, 735-739.
115. Slaghekke F., Kist W., Oepkes D., Pasman S., Middeldorp J., Klumper F., Walther F., Vandenbussche F., Lopriore E.: Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2010, 27, 4, 181-190.
116. Stirnemann J., Nasr B., Proulx F., Essaoui M., Ville Y.: Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010, 36, 1, 52-57.
117. Stirnemann J., Nasr B., Quarello E., Ortqvist L., Nassar M., Bernard JP., Ville Y.: A definition of selectivity in laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome and its relationship to perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 198, 1, 62.e1-e6.
118. Sueters M., Middeldorp J., Lopriore E., Oepkes D., Kanhai H., Vandenbussche F.: Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006, 28, 5, 659-664.
119. Sueters M., Middeldorp J., Vandenbussche F., Teunissen K., Lopriore E., Kanhai H., Le Cessie S., Oepkes D.: The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008, 31, 2, 158-163.
120. Świątkowska-Freund M., Preis K.: Kryteria diagnostyczne zespołu przetoczenia między płodami (TTTS). *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2010, 3, 20-22.
121. Tanawattanacharoen S., Taylor M., Letsky E., Cox P., Cowan F., Fisk N.: Intrauterine rescue transfusion in monochorionic multiple pregnancies with recent single intrauterine death. *Prenat. Diagn.* 2001, 21, 4, 274-278.

122. Taylor M., Govender L., Jolly M., Wee L., Fisk N.: Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2002, 100, 6, 1257-65.
123. Tong S., Vollenhoven B., Meagher S.: Determining zygosity in early pregnancy by ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004, 23, 1, 36-37.
124. Trainor B., Tubman R.: The emerging pattern of hydrops fetalis – incidence, etiology and management. *Ulster Med. J.* 2006, 75, 3, 185-186.
125. Tsao K., Feldstein V., Albanese C., Sandberg P., Lee H., Harrison M., Farmer D.: Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 187, 3, 635-640.
126. Valsky D., Eixarch E., Martinez J., Crispi F., Gratacos E.: Selective Intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010, 15, 6, 342-348.
127. Van den Wijngaard J., Lopriore E., van der Salm S., Schaap A., Vandebussche F., Deruiter M., van Gemert M.: Deep-hidden anastomoses in monochorionic twin placentae are harmless. *Prenat. Diagn.* 2007, 27, 3, 233-239.
128. Van Mieghem T., Lewi L., Gucciardo L., Dekoninck P., Van Schoubroeck D., Devlieger R., Deprest J.: The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Int. J. Pediatr.* 2010, pii: 379792.
129. Vayssiere C., Heim N., Camus E., Hillion Y., Nisand I.: Determination of chorionicity in twin gestations by high-frequency abdominal ultrasonography: counting the layers of the dividing membrane. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996, 175, 6, 1529-1533.
130. 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, 4, 224-227.
131. Whitworth N., Magann E., Morrison J.: Evaluation of fetal lung maturity in diamniotic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 180, 6, 1438-1441.
132. Woo J., Tong S., Campbell M., Wallace L., Meagher S., Montgomery G., Chao F., Chan W., Vollenhoven B.: Two corpora lutea seen at 6-13 weeks' gestation infers dizygosity among spontaneous same-sexed dichorionic twins. *Twin Res. Hum. Genet.* 2009, 12, 2, 180-182.
133. Yamamoto M., El Murr L., Robyr R., Leleu F., Takahashi Y., Ville Y.: Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, 193, 3, 1110-1116.
134. Yukobowich E., Anteby E., Cohen S., Lavy Y., Granat M., Yagel S.: Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis(1). *Obstet. Gynecol.* 2001, 98, 2, 876-877.

135. Zhang J., Merialdi M., Platt L., Kramer M.: Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010, 202, 6, 522-528.
136. Zikulnig L., Hecher K., Bregenzer T., Bäs E., Hackelöer BJ.: Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999, 14, 6, 380-387.
137. Zosmer N., Bajoria R., Weiner E., Rigby M., Vaughan J., Fisk N.: Clinical and echographic feature of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br. Heart J.* 1994, 72, 1, 74-79.