

lek. Żaneta Słowik-Moczydłowska

**Znaczenie radiologicznego obrazu płuca po stronie przepukliny
bezpośrednio po urodzeniu oraz po korekcji wady u noworodków
z wrodzoną przepukliną przeponową.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Kamiński

Klinika Chirurgii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021r.

Słowa kluczowe: wrodzona przepuklina przeponowa, czynniki ryzyka we wrodzonej przepuklinie przeponowej, radiologiczny obraz płuc, współczynnik powierzchni płuca

Key words: congenital diaphragmatic hernia, risk factors in CDH, radiological findings on the chest x-ray, lung area ratio

Jeremiemu

Spis treści

1. SPIS TABEL I RYCIN	7
2. ALFABETYCZNY WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9
3. STRESZCZENIE.....	11
4. WSTĘP.....	17
4.1 Etiologia i patogeneza.....	18
4.1.1 Ubytek w przeponie.....	19
4.1.2 Hipoplazja płuc.....	20
4.1.3 Model zwierzęcy CDH i teoria „podwójnego uderzenia”.....	20
4.2 Diagnostyka prenatalna.....	23
4.3 Czynniki ryzyka.....	23
4.3.1 Prenatalne czynniki rokownicze.....	25
4.3.1.1 LHR, o/e LHR.....	25
4.3.1.2 Ilościowy wskaźnik płucny (QLI).....	26
4.3.1.3 Objętość płuc płodu mierzona w MR.....	27
4.3.1.4 Obecność wątroby w klatce piersiowej.....	28
4.3.1.5 Obecność żołądka w klatce piersiowej.....	31
4.3.1.6 Współwystępowanie wad dodatkowych.....	31
4.3.2 Postnatalne czynniki rokownicze.....	32
4.3.2.1 Ocena stanu klinicznego w pierwszych minutach i godzinach życia.....	33
4.3.2.2 Wielkość ubytku.....	34
4.3.2.3 Obecność worka przepukliny.....	35
4.3.2.4 Obraz płuc w RTG klatki piersiowej.....	36
4.4 Wrodzona przepuklina przeponowa prawostronna.....	39
5. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	41
5.1 Założenia pracy.....	41
5.2 Cel pracy.....	43
6. MATERIAŁ I STOSOWANA METODYKA PRACY.....	44
6.1 Materiał.....	44
6.2 Metodyka pracy.....	45
6.2.1. Metody statystyczne.....	48
7. WYNIKI.....	49
7.1 Charakterystyka badanej grupy.....	49

7.2 Porównanie i ocena obecności upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady w RTG AP klatki piersiowej wykonanym tuż po urodzeniu w grupie pacjentów CDH, którzy przeżyli z grupą, w której pacjenci zmarli.....	50
7.3 Ocena WPP jako czynnika rokowniczego w okresie pooperacyjnym.....	50
7.3.1 Porównanie WPP między grupą pacjentów, którzy przeżyli z grupą pacjentów, którzy zmarli.....	50
7.3.2 Wyznaczenie dla WPP wartości, która najlepiej określi szansę przeżycia lub ryzyko zgonu w okresie pooperacyjnym.....	52
7.4 Analiza czynników wpływających bezpośrednio na mechaniczny ucisk płuca przez przemieszczone trzewia.....	53
7.4.1 Porównanie wartości WPP w zależności od wielkości ubytku przepony.....	53
7.4.2 Porównanie wartości WPP w zależności od obecności fragmentu wątroby w klatce piersiowej po stronie wady.....	54
7.4.3 Porównanie wartości WPP w zależności od obecności worka przepukliny po stronie wady.....	55
7.4.4 Porównanie wartości WPP w zależności od strony wystąpienia wady.....	57
7.5. Analiza wpływu WPP na okres okołoperacyjny, tj. czas stabilizacji krążeniowo-oddechowej przed i po operacji.....	58
7.5.1 Porównanie wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH w zależności od czasu stabilizacji przedoperacyjnej, tj. momentu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.....	58
7.5.2 Porównanie wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH w zależności od czasu stabilizacji pooperacyjnej, tj. ekstubacji.....	59
7.6. Analiza korelacji LHR z WPP.....	61
8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....	64
9. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	66
9.1 Dane demograficzne pacjentów.....	66
9.2 Wartość rokownicza obrazu płuc w RTG AP klatki piersiowej.....	66
9.3 Czynniki mające wpływ na WPP.....	69
9.3.1 Wielkość ubytku przepony.....	69
9.3.2. Obecność wątroby w klatce piersiowej.....	70
9.3.3 Obecność worka przepukliny.....	72
9.3.4. Strona wystąpienia wady.....	73

9.4 Wpływ WPP na okres okołoperacyjny.....	75
9.5 Korelacja WPP z LHR.....	76
9.6 Podsumowanie dyskusji.....	78
10. WNIOSKI.....	80
11. PIŚMIENNICTWO.....	81
12. OŚWIADCZENIE KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	98

1. SPIS TABEL I RYCIN

- Tabela 1. Wzór na obliczanie o/eLHR.
- Tabela 2. Wzór na obliczanie ilościowego wskaźnika płucnego QLI.
- Tabela 3. Porównanie widoczności upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady w RTG AP klatki piersiowej wykonanym tuż po urodzeniu w grupie pacjentów CDH, którzy przeżyli z grupą, w której pacjenci zmarli.
- Tabela 4. Porównanie wyników WPP pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli i tymi, którzy zmarli.
- Tabela 5. Porównanie wartości WPP u pacjentów z małym i dużym ubytkiem przepony.
- Tabela 6. Porównanie wartości WPP u pacjentów z przemieszczoną do klatki piersiowej wątrobą oraz bez wątroby w klatce piersiowej.
- Tabela 7. Porównanie wartości WPP u pacjentów z obecnym workiem oraz bez worka przepukliny.
- Tabela 8. Porównanie wartości WPP w zależności od strony wady, CDH dex (prawostronna), CDH sin (lewostronna).
- Tabela 9. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu operacji, tj. do 3 doby życia i po 3 dobie życia.
- Tabela 10. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu ekstubacji po zabiegu operacyjnym, tj. do 7 doby i po 7 dobie po operacji, włącznie z pacjentami, którzy zmarli przed ekstubacją.
- Tabela 11. Porównanie wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów z CDH w zależności od pomiaru LHR.
- Tabela 12. Porównanie wartości WPP w grupie pacjentów z $LHR \leq 1.4$ i $LHR > 1.4$.

- Rycina 1. Wrodzona przepuklina przeponowa lewostronna na RTG AP wykonanym tuż po urodzeniu. Brak upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady (a), obecna upowietrzniona tkanka płucna po stronie wady (b).
- Rycina 2. Wzór na pole powierzchni trójkąta.
- Rycina 3. RTG AP po operacji CDH. Zielone linie pokazują metodę wyliczania pola powierzchni połowy klatki piersiowej po stronie prawej i lewej (a) oraz pola powierzchni płuca po operacji CDH po stronie wady (b-d).
- Rycina 4. Metoda wyliczania WPP na podstawie RTG ap pooperacyjnego u pacjenta z CDH po stronie prawej (a) oraz lewej (b). Linie czerwone – wymiary połowy klatki piersiowej po stronie wady, linie żółte – wymiary płuca po stronie wady.
- Rycina 5. Porównanie wyników WPP pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli (żyje) i tymi którzy zmarli (zgon).
- Rycina 6. Wykres ROC oraz Indeks Youdena.
- Rycina 7. Porównanie wartości WPP u pacjentów z małym (łata nie) i dużym (łata tak) ubytkiem przepony.
- Rycina 8. Porównanie wartości WPP u pacjentów z przemieszczoną do klatki piersiowej wątrobą (wątroba tak) oraz bez wątroby w klatce piersiowej (wątroba nie).
- Rycina 9. Porównanie wartości WPP u pacjentów z obecnym workiem (typ wady prawdziwa) oraz bez worka przepukliny (typ wady rzekoma).
- Rycina 10. Porównanie wartości WPP u pacjentów CDH w zależności od strony wystąpienia wady.
- Rycina 11. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu operacji, tj. do 3 doby życia i po 3 dobie życia.
- Rycina 12. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu ekstubacji po zabiegu operacyjnym, tj. do 7 doby i po 7 dobie po operacji, włącznie z pacjentami, którzy zmarli przed ekstubacją.
- Rycina 13. Porównanie wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów z CDH w zależności od pomiaru LHR.
- Rycina 14. Porównanie wartości WPP w grupie pacjentów z $LHR \leq 1.4$ i $LHR > 1.4$.

2. ALFABETYCZNY WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ARI	(ang. absolute risk increase) bezwzględne zwiększone ryzyko
AUC	(ang. Area Under Curve) obszar pod krzywą
CDH	(ang. Congenital Diaphragmatic Hernia) wrodzona przepuklina przeponowa
CDH dex	(ang./łac Congenital Diaphragmatic Hernia dextram) wrodzona przepuklina przeponowa prawostronna
CDH sin	(ang./łac. Congenital Diaphragmatic Hernia sinistram) wrodzona przepuklina przeponowa lewostronna
CDHSG	(ang. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group)
CT	(ang. Computed Tomography) tomografia komputerowa
EBM	(ang. evidence based medicine) medycyna oparta na dowodach
ECHO	echokardiografia
ECMO	(ang. extracorporeal membrane oxygenation) pozaustrojowe utlenowanie krwi
FETO	(ang. fetoscopic endoluminal tracheal occlusion) fetoendoskopowej okluzja tchawicy
FGF10	(ang. fibroblast growth factor 10) czynnik wzrostu fibroblastów 10
FLV	(ang. fetal lung volume) objętość płuc płodu
FOG2/ZFPM2	(ang. friend of GATA protein 2/zinc finger protein multitype 2) białko palca cynkowego M2
GATA4	(ang. GATA4 gene) gen GATA4
GATA6	(ang. GATA6 gene) gen GATA6
Hbd	(łac. hebdomas) tydzień ciąży
HFOV	(ang. high frequency oscillatory ventilation) wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości
HNF-3β	(ang. hepatocyte nuclear factor-3 β) hepatocytowy czynnik jądrowy-3 β
iNO	(ang. inhaled nitric oxide) wziewny tlenek azotu
LHR	(ang. lung to head ratio) współczynnik powierzchni płuca po stronie przeciwnej do wady do obwodu głowy płodu
LiDR	(ang. liver/thoracic ratio) współczynnik wielkości wątroby do klatki piersiowej
LiTR	(ang. liver/thoracic volume ratio) współczynnik objętości wątroby do klatki piersiowej
MR	(ang. Magnetic Resonance) rezonans magnetyczny
NR2F2	(ang. Nuclear Receptor Subfamily 2 Group F Member 2) gen NR2F2

o/e LHR	(ang. observed to expected LHR) współczynnik obserwowanego do oczekiwanego LHR
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu
PCO₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
PPLV	(ang. percent predicted lung volume) odsetek należnej objętości płuc płodu
QLI	(ang. quantitative lung index) ilościowy wskaźnik płucny
RACHS-1	(ang. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1)
RAR	(ang. retinoic acid receptors) receptory kwasu retinowego
ROC	(ang. Receiver Operating Characteristic) krzywa ROC
RTG	badanie rentgenowskie
Shh	(ang. sonic hedgehog) szlak sygnałowy sonic hedgehog
SNAP-II	(ang. Score for Neonatal Acute Physiology II)
SNAPPE-II	(ang. Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extention II)
STS-EACTS	(ang. Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardiothoracic Surgery)
TGF-β	(ang. transforming growth factor β) transformujący czynnik wzrostu beta
TLV	(ang. total lung volume) całkowita objętość płuc
TTF-1	(ang. Thyroid transcription factor-1) tarczycowy czynnik transkrypcyjny-1
USG	(ang. Ultrasonography) badanie ultrasonograficzne
WHSR_{PF}	(ang. Wilford Hall/Santa Rosa clinical prediction formula)
WPP	współczynnik powierzchni płuca
WT1	(ang. Wilms tumor 1) gen WT1

3. STRESZCZENIE

Wrodzona przepuklina przeponowa (CDH) jest złożoną wadą polegającą na przemieszczeniu się narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej przez powstały w okresie prenatalnym ubytek w przeponie. Powoduje to ucisk przemieszczonych narządów na płuco po stronie ubytku, utrudniając jego rozwój. Wraz z ubytkiem w przeponie wadzie tej towarzyszy różnego stopnia hipoplazja płuc. To właśnie hipoplazja płuc i w konsekwencji oporne na leczenie nadciśnienie płucne prowadzące do niewydolności krążeniowo-oddechowej jest w przypadku tych pacjentów największym wyzwaniem terapeutycznym, wciąż obciążonym wysoką, sięgającą nawet 50% śmiertelnością. Nadal sporną kwestią pozostaje jak duże znaczenie ma sam ucisk przemieszczonych do klatki piersiowej trzewi a jakie pierwotna hipoplazja płuc.

Przez ostatnie dekady główny nacisk i wysiłek kładzione były na identyfikację prenatalnych czynników prognostycznych CDH opartych na pośrednim obrazie płuc płodu. Ma to pozwolić rozpoznać pacjentów o najpoważniejszym rokowaniu, zapewnić odpowiednią opiekę nad ciężarną i płodem, skierować ich do ośrodka trzeciego stopnia referencyjności celem przygotowania do leczenia. Nadal około 15% noworodków rodzi się z wrodzoną przepukliną przeponową bez wcześniejszego jej rozpoznania w okresie prenatalnym. Czynniki prognostyczne określane po urodzeniu dawałyby możliwość dokładnego zaplanowania leczenia pacjenta z CDH od pierwszych minut jego życia, rozszerzenia, ograniczenia lub modyfikacji terapii. U tych pacjentów poza parametrami klinicznymi: wentylacyjnymi i laboratoryjnymi, jedyną informację dotyczącą obrazu płuc możemy uzyskać na podstawie wykonywanych standardowo i obligatoryjnie zdjęć RTG klatki piersiowej przed i po leczeniu operacyjnym.

Poniższa analiza jest próbą odpowiedzi na pytanie czy widziany w RTG AP klatki piersiowej obraz płuca po stronie przepukliny bezpośrednio po urodzeniu i po korekcji wady u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową typu Bochdaleka może mieć znaczenie rokownicze. Również, które czynniki, poza pierwotną hipoplazją płuc, związane z jego uciskiem, mają wpływ na jego obraz.

Materiał obejmuje 142 noworodki leczone w latach 2007-2019 przez zespół Kliniki Chirurgii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu wrodzonej

przepukliny przeponowej typu Bochdaleka. Retrospektywnie, u pacjentów tych analizowano obraz płuca jednoimiennego do wady w RTG klatki piersiowej w projekcji AP wykonanym po urodzeniu oraz bezpośrednio po zabiegu operacyjnym. Dane z analizy porównano pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli z grupą, w której pacjenci zmarli.

Analiza obrazu RTG wykonanego tuż po urodzeniu objęła ocenę obecności lub brak upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady. Wykazano, iż istotnie częściej obecne upowietrznione płuco po stronie wady obecne było w grupie pacjentów, którzy przeżyli. Analiza obrazu RTG wykonanego po zabiegu operacyjnym objęła wyznaczenie współczynnika powierzchni płuca WPP jako parametru wielkości, a tym samym stopnia hipoplazji jednoimiennego do wady płuca, a następnie analizę czynników wpływających na jego wartość. W grupie pacjentów, którzy przeżyli oceniane na podstawie WPP płuco po stronie wady było istotnie większe. Wykazano, iż WPP o wartości 0,45 może mieć diagnostyczną wartość jako punkt odcięcia prognozowanego przeżycia lub zgonu.

Analiza czynników wpływających na wartość WPP wykazała istotną statystycznie zależność wartości WPP od wielkości ubytku w przeponie oraz obecności worka przepukliny. Zależności WPP nie wykazano w stosunku do obecności przemieszczonego do klatki piersiowej fragmentu wątroby ani w odniesieniu do strony wystąpienia wady. Analiza związku wielkości płuca z okresem okołoperacyjnym, tj. czasem stabilizacji krążeniowo-oddechowej wykazała, iż wartość WPP po stronie wady nie różniła się istotnie pomiędzy grupą pacjentów, u których operacja była możliwa do trzeciej lub w trzeciej dobie życia, a grupą pacjentów, u których czas stabilizacji przedoperacyjnej był dłuższy. Istotne statystycznie różnice wartości WPP wykazano pomiędzy grupami pacjentów w zależności od czasu trwania stabilizacji pooperacyjnej. Wielkość płuca po stronie wady była istotnie większa u pacjentów, u których ekstubacja była możliwa do 7 doby po operacji, natomiast istotnie mniejsze płuco po stronie wady stwierdzono u pacjentów, u których czas stabilizacji krążeniowo-oddechowej, a tym samym możliwość ekstubacji był dłuższy. Analiza korelacji współczynnika LHR z WPP wykazała istotną zbieżność przy podziale pacjentów na dwie grupy: z $LHR \leq 1.4$ lub $LHR > 1.4$. W tym przypadku wykazano istotną proporcjonalną zależność obu parametrów. Takich korelacji nie wykazano przy podziale na grupy $LHR < 1$, $LHR 1-1.4$, $LHR > 1.4$.

Wnioski: 1. Obecność upowietrznionej tkanki płucnej po stronie CDH w wykonanym tuż po urodzeniu RTG AP klatki piersiowej jest samodzielnym istotnym statystycznie czynnikiem rokowniczym przeżycia noworodków z tą wadą. 2. Pooperacyjny obraz RTG i wyliczony na jego podstawie współczynnik powierzchni jednoimiennego płuca (WPP) po korekcji chirurgicznej CDH jest istotnym statystycznie czynnikiem rokowniczym przeżycia pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu. WPP o wartości 0.45 jest dobrze sprawdzającym się punktem odcięcia pomiędzy dobrym i niepomyślnym rokowaniem. 3. WPP w sposób istotny statystycznie zależy od wielkości ubytku przepony i obecności worka przepukliny, natomiast nie zależy od strony wystąpienia wady i przemieszczenia wątroby do klatki piersiowej. 4. Nie wykazano istotnego statystycznie związku WPP z czasem stabilizacji przedoperacyjnej, co może potwierdzać znaczenie ucisku przemieszczonych do klatki piersiowej trzewi w okresie przed korekcją chirurgiczną wady, a nie tylko samego stopnia hipoplazji płuc. 5. Wykazano istotny statystycznie związek WPP z czasem trwania wentylacji mechanicznej w okresie pooperacyjnym, będący jego czynnikiem prognostycznym.

SUMMARY

„ Significance of ipsilateral lung radiological findings on the initial and the first after the surgery chest x-ray in newborns with congenital diaphragmatic hernia.”

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a congenital defect in the diaphragm that allows herniation of abdominal viscera into the thorax. Gut is pushed through a defect in the posterolateral region of the diaphragm, causing compression of the ipsilateral lung as well as shifting of the heart and mediastinum to the contralateral side. The resulting abnormal lung development leads to pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension, which are the primary determinants of morbidity and mortality for these patients. In spite of advances made in the medical and surgical management of CDH, the mortality and morbidity remain high, reaching 50%. It is still under consideration if such a severe condition after birth of CDH newborns is caused mainly by the hypoplasia or to the same degree by the compression of the ipsilateral lung.

Defining antenatal predictors of outcome in CDH has been the subject of intense study over the last decades, based on the indirect assessment of fetal lung volume. Prenatal identification of this high-risk cohort is essential for predicting prognosis, improving prenatal counseling for families, and optimizing preparation or delivery and postnatal care of the high-risk CDH infant in tertiary care centre. Despite antenatal imaging 15% of patients with CDH may remain undetected until after delivery. Accurate postnatal risk stratification can inform resuscitative efforts postnatally including initiation of more aggressive antipulmonary hypertensive management, establishing a lower threshold to initiate invasive support, help with resource allocation and to establish limits to care. In such cases, apart from clinical markers as blood oxygenation parameters or ventilation indexes, radiographic findings on chest x-ray reflect the degree of lung hypoplasia as visualized areas of the left and right lung before and after a surgical treatment.

The aim of this study is an attempt to establish if there is a predictive value in the appearance of ipsilateral lung seen on the initial and first after surgery chest radiograph in newborns with congenital Bochdalek's diaphragmatic hernia. Additionally, which factors, apart from the primary pulmonary hypoplasia, connected with lung compression influence its appearance.

From 2007 to 2019, 142 newborns with CDH were treated at the Department of Pediatric Surgery, Medical University of Warsaw. Retrospectively, initial and postoperative anterior-posterior chest x-rays were examined according to ipsilateral lung appearance. The data were compared between groups of patients who survived or died. Initial chest radiographs were reviewed for presence of aerated ipsilateral lung tissue. The examination of postoperative x-ray was based on lung area ratio (LAR) calculation which is an ipsilateral lung size and hypoplasia equivalent. Subsequently, factors that may influence LAR were analyzed.

The results of analysis of initial chest x-ray showed that in the group of patients that survived, significantly more often aerated ipsilateral lung tissue was detected. The results of analysis of postoperative chest x-ray showed a statistically significant correlation between survival rate and the LAR value. Additionally, LAR of value 0,45 was proven to be a cut-off point of estimated prognosis. The analysis of the factors impacting LAR proved statistically significant correlation between LAR value and the size of the hernia defect and hernia sac presence. No statistically significant relationship of LAR value was proven comparing liver herniation, nor side of the hernia. The analysis of correlation between ipsilateral lung size and perioperative course, i.e. time of cardiopulmonary stabilization showed that LAR value did not differ significantly between patients that required less than 72 hours of stabilization before the surgery and the group of patients that needed more than 72 hours preoperative stabilization. Statistically significant difference was seen in postoperative stabilization length. LAR value was significantly higher in the group of patients where the extubation was possible before or on the 7th postoperative day, LAR value was significantly lower in the group extubated more than 7 days after the surgery or the extubation was impossible and the patient died. The analysis of correlation between LHR and LAR showed statistically significant proportional convergence when the patients were classified into two groups, with $LHR \leq 1.4$ and $LHR > 1.4$. No such convergence was detected when the patients were classified into $LHR < 1$, $LHR 1-1.4$, $LHR > 1.4$ groups.

Conclusions: 1. The presence of aerated ipsilateral lung tissue on the initial chest x-ray in CDH newborns is an independent statistically significant prognostic factor of survival. 2. Postoperative visualization of ipsilateral lung and based on that LAR calculation is an independent statistically significant prognostic factor of survival after the surgery in CDH patients. LAR of value 0,45 was proven to be a cut-off point of estimated prognosis. 3. LAR is statistically significantly dependent on the diaphragmatic defect size and presence of hernia sac

but independent of the side of the hernia and liver herniation. 4. No statistically significant correlation between LAR and preoperative stabilization time was detected which may confirm the importance of compression of the ipsilateral lung before the surgery, not only its primary hypoplasia. 5. The analysis showed statistically significant correlation between LAR and postoperative mechanical ventilation time, being the same independent statistically significant prognostic factor of postoperative cardiopulmonary stabilization.

4. WSTĘP

Wrodzona przepuklina przeponowa (*ang. Congenital Diaphragmatic Hernia CDH*) jest złożoną wadą polegającą na przemieszczeniu się u płodu narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej przez powstały w okresie prenatalnym, różnej wielkości i lokalizacji ubytek w przeponie lub jej całkowity brak. Powoduje to ucisk przemieszczonych narządów na płuco po stronie ubytku, utrudniając jego rozwój. Wraz z ubytkiem w przeponie, wadzie tej towarzyszy różnego stopnia hipoplazja płuc. To właśnie hipoplazja płuc i w konsekwencji często odporne na leczenie nadciśnienie płucne prowadzące do niewydolności krążeniowo-oddechowej jest w przypadku tych pacjentów największym wyzwaniem terapeutycznym.

Ocenia się, iż wada ta występuje z częstością 1-5:10.000 żywych urodzeń [1-3]. W ponad 30% przypadków współwystępuje z innymi wadami uwarunkowanymi genetycznie, chromosomalnie lub strukturalnie [3].

Leczeniem wrodzonej przepukliny przeponowej jest leczenie operacyjne, poprzedzone wczesną intensywną stabilizacją krążeniowo-oddechową noworodka jak również stabilizacją pooperacyjną. W przypadkach najcięższych postaci wady leczenie rozpoczyna się już interwencją wewnątrzmaciczną.

Pomimo obserwowanego w ostatnich trzech dekadach ogromnego postępu intensywnej terapii noworodka - zmianie rodzaju wentylacji na oszczędzającą tkankę płucną, z wprowadzeniem niskociśnieniowej oscylacyjnej wentylacji wysokiej częstotliwości (*ang. high frequency oscillatory ventilation HFOV*), wprowadzeniu do terapii wziewnego tlenu azotu (*ang. inhaled nitric oxide iNO*) oraz innych leków mających na celu walkę z nadciśnieniem płucnym jak sildenafil, wprowadzeniu pozaustrojowego utlenowania krwi (*ang. extracorporeal membrane oxygenation ECMO*), postępu w podejściu do leczenia chirurgicznego - zmiany czasu interwencji chirurgicznej z natychmiastowej do odroczonej, przeżycie pacjentów z CDH szacuje się, w zależności od ośrodka na 50-86% [4-8]. Należy tu jednak podkreślić istnienie tzw. ukrytej śmiertelności (*ang. hidden mortality*), która stanowi grupę płodów z rozpoznaną prenatalnie przepukliną przeponową, u której doszło do samoistnego poronienia lub terminacji ciąży oraz noworodków, które zmarły tuż po urodzeniu zanim zostały przekazane do ośrodka trzeciego stopnia referencyjności, gdzie miały być leczone. Odsetek ten szacuje się nawet na 30% [9].

W 75% przypadków ubytek dotyczy części tylnobocznej przepony, tzw. przepuklina Bochdaleka, po stronie lewej (85%) lub prawej (13%), a tylko w 2% przypadków brak jest przepony po obu stronach. Z tego powodu określenie wrodzonej przepukliny przeponowej jest

równoznaczne z przepukliną Bochdaleka. W 23% przypadków ubytek dotyczy części przedniej (zamostkowej) przepony, tzw. przepuklina Morgagniego. Jest to jednak inna jednostka chorobowa, o innej morfologii, etiologii, patogenezie i przebiegu klinicznym niż wrodzony ubytek Bochdaleka.

Ubytek może być różnej wielkości, od obejmującego jedynie niewielki tylno-boczny fragment przepony, aż po jej agenezję [10]. Dodatkową postacią wrodzonej przepukliny przeponowej jest postać z workiem, która stanowi 10-15% wszystkich przepuklin Bochdaleka [11].

Nawet w 80% przypadków wada ta może być stwierdzona prenatalnie w standardowym badaniu ultrasonograficznym (USG). Wykrywalność wady rośnie od 24 tygodnia ciąży (Hbd) [12].

4.1 Etiologia i patogeneza

Wrodzona przepuklina przeponowa jest wadą o niewyjaśnionej dotychczas etiologii. Tylko w 30% przypadków potwierdzono przyczynę pochodzenia genetycznego. Badania nad bliźniętami monozygotycznymi pokazujące niejednorodny obraz choroby oraz występowanie tylko w 0.7% przypadków CDH u rodzeństwa, potwierdzają teorię wieloczynnikowej, a nie monogenowej etiologii CDH [13].

Większość przypadków to postaci izolowane, jednak w ok. 30-40% CDH współistnieje z innymi wadami wrodzonymi. Najczęściej są to wady układu sercowo-naczyniowego, w szczególności wady serca (20%), ale również przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, mięśniowo-szkieletowego, oddechowego czy nerwowego. W niektórych przypadkach CDH wchodzi w skład lub współwystępuje z zespołami genetycznymi [14-17].

Na patofizjologię wrodzonej przepukliny przeponowej składają się dwa elementy: ubytek w przeponie, przez który przemieszczają się narządy jamy brzusznej do klatki piersiowej powodując ucisk na jednoimienne płuco i serce, skutkujący przesunięciem śródpiersia na stronę przeciwną i jednoczasowym uciskiem drugiego płuca oraz hipoplazja płuc.

Rozwój płuc i przepony jest złożonym procesem wzrostu i dojrzewania, odbywającym się równolegle, w sposób ściśle skoordynowany i kontrolowany przez odpowiednie geny, regulowanym przez czynniki hormonalne i biochemiczne. Liczne geny, czynniki wzrostu, szlaki sygnałowe, czynniki transkrypcji odgrywają kluczową rolę w jednoczasowej

organogenezie płuc i przepony: gen GATA4, GATA6, WT1 (ang. Wilms tumor 1), FOG2/ZFPM2 (ang. zinc finger protein multitype 2), NR2F2, tarczycowy czynnik transkrypcyjny-1 (ang. thyroid transcription factor-1, TTF-1), hepatocytowy czynnik jądrowy-3 β (ang. hepatocyte nuclear factor-3 β , HNF-3 β), czynnik wzrostu fibroblastów 10 (ang. fibroblast growth factor 10, FGF10), transformujący czynnik wzrostu beta (ang. transforming growth factor β , TGF- β), szlak sygnałowy sonic hedgehog (Shh), NOTCH-delta, szlak sygnalizacji receptorów witaminy A oraz kwasu retinowego (ang. retinoic acid receptors RAR) [13,17-20]. Prowadzone są badania, m.in. na modelach zwierzęcych, nad czynnikami mogącymi powodować nie tylko punktowe mutacje genowe, ale również strukturalne, genomowe oraz somatyczne, w tym czynniki chemiczne i środowiskowe. Dotychczas jednak nie określono takich czynników.

4.1.1 Ubytek w przeponie

Wraz z fałdowaniem się zarodka, przegroda poprzeczna jak i złożone sieci fałdów mezenchymy dzielą jamy ciała zarodka na osierdziową, opłucnową i otrzewnową. W czasie, kiedy jama opłucnowa nadal komunikuje się z jamą otrzewnową przez obustronne kanały opłucnowo-otrzewnowe, fałdy opłucnowo-otrzewnowe (ang. pleuro-peritoneal folds PPF) znajdujące się w grzbietowo-bocznej części ściany ciała zarodka, łączą się z kreską grzbietową przełyku i z grzbietową częścią przegrody poprzecznej. W ten sposób powstaje przepona pierwotna. PPF rozwijają się w 4-6 Hbd. Od 5 Hbd do fałdów opłucnowo-otrzewnowych migrują mioblasty pochodzące z miotomów szyjnych, wraz z nerwami okolicy szyjnej, z których powstanie nerw przeponowy. Około 10 Hbd formuje się dojrzała przepona.

Aktualne badania dowiodły, iż to zaburzenia budowy części mezenchymalnej PPF, a nie miogenezy przepony, formowania się nerwu przeponowego, czy niezamknięcia kanałów opłucnowo-otrzewnowych, odpowiadają za powstanie w niej ubytku [21-23].

4.1.2 Hipoplazja płuc

Hipoplazja płuc i wynikające z niej nadciśnienie płucne są kluczowym elementem i przyczyną wysokiej śmiertelności wśród pacjentów z CDH. Hipoplazja płuc jest rozpoznaniem histopatologicznym, gdzie w badanym preparacie stwierdza się zmniejszoną liczbę pęcherzyków płucnych, komórek nabłonka oddechowego – pneumocytów, naczyń płucnych, szczególnie tętnicznych, z nieprawidłowo zbudowaną ścianą tych naczyń, której warstwa mięśniowa jest przerośnięta i przechodzi na naczynia tętnicze oskrzelików końcowych, do oskrzelików płucnych po przewodziki pęcherzykowe, aż po zmniejszoną liczbę rozgałęzień drzewa oskrzelowego, w konsekwencji zmniejszoną masę i wymiar płuca. Hipoplastyczne płuco ma znacznie zmniejszoną powierzchnią wymiany gazowej [24-26].

Poza badaniem histopatologicznym, rozpoznanie hipoplazji płuca można postawić na podstawie badań radiologicznych:

a) obrazowych, m.in. ultrasonografii (USG), przeglądowym rentgenie klatki piersiowej (RTG), rezonansie magnetycznym (MR), czy tomografii komputerowej (CT) - płuco takie określa się jako „małe”, czyli o zmniejszonej powierzchni lub objętości

b) czynnościowych, m.in. scyntygrafii płuc, gdzie udział hipoplastycznego płuca w wentylacji oraz perfuzji jest obniżony [27].

4.1.3 Model zwierzęcy, teoria ucisku i teoria „podwójnego uderzenia”

W przypadku każdej jednostki chorobowej, szczególnie wady wrodzonej o nieznannej etiologii, możliwości poznania i zrozumienia patogenezы i patofizjologii bardzo często uzależnione są od badań na właściwych modelach zwierzęcych. We wrodzonej przepuklinie przeponowej dysponujemy dwoma takimi modelami: CDH stworzona chirurgicznie oraz indukowana teratogenem.

W 1962 roku, de Lorimier i wsp. przedstawili pierwszy model zwierzęcy CDH, gdzie ubytek w przeponie został stworzony chirurgicznie u płodów owczych. Badania prowadzone na tym modelu dowiodły, iż przepuklina była czynnikiem prowadzącym do wczesnej śmierci osesków owczych tuż po urodzeniu, hipoplazji, nieprawidłowego rozwoju i zmniejszonej powierzchni wymiany gazowej płuca po stronie ubytku w przeponie. Zaobserwowano również, iż czym wcześniej w życiu płodowym powstał ubytek, tym bardziej zaawansowane były opisywane zmiany [28]. W 1980 roku, Harrison i wsp. stworzyli model, w którym nie

wytworzono ubytku w przeponie, a jedynie u płodów owczych wprowadzono do klatki piersiowej balon, który stopniowo pompowano. Zaobserwowano, iż ucisk powodowany przez balon zaburzył rozwój uciśniętego płuca oraz przyczynił się do wysokiej śmiertelności wewnątrzmacicznej płodów. Zauważono również, iż odpompowanie powietrza z balonu tuż po urodzeniu owczych osesków, co miało symulować korekcję wady, nie przyczyniło się do ich większej przeżywalności, natomiast co ciekawe, odpompowanie balonu w trakcie trwania eksperymentu, jeszcze przed rozwiązaniem ciąży, mające symulować interwencję prenatalną, przyczyniło się do dalszego rozwoju wcześniej uciśniętego płuca [29,30].

Prace te miały wpływ na pogląd, iż ubytek w przeponie i ucisk przemieszczonych do klatki piersiowej trzewi jest główną i jedyną przyczyną niedorozwoju płuca, wynikającego z niego nadciśnienia płucnego i ciężkiego stanu ogólnego narodzonych z tą wadą noworodków, tzw. teoria ucisku. Z tego też poglądu wynikało postępowanie lecznicze, którym w latach siedemdziesiątych i wczesnych latach osiemdziesiątych była natychmiastowa interwencja chirurgiczna, a dopiero po niej stabilizacja krążeniowo-oddechowa pacjenta. Niestety wyniki leczenia były bardzo niezadawalające. Brak poprawy wydolności oddechowej oraz krążeniowej, masywne oporne na leczenie nadciśnienie płucne i wręcz nagłe dalsze pogarszanie się stanu pacjenta we wczesnym okresie pooperacyjnym, skutkujące wysoką, bo sięgającą nawet 80% śmiertelnością, zmusiły do dalszego poszukiwania przyczyny tych niepowodzeń.

Od drugiej połowy lat osiemdziesiątych, w niektórych ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Europie zaczęto zmieniać dotychczasowy schemat postępowania. Przyjęto wyczekującą postawę z odroczonym leczeniem operacyjnym poprzedzonym intensywną stabilizacją krążeniowo-oddechową. Postępowanie to przyniosło efekt w postaci zmniejszenia odsetka śmiertelności, choć nadal zmiana ta nie była satysfakcjonująca [31-37]. W tym samym czasie trwały dalsze badania na modelach zwierzęcych, mające przybliżyć etiopatogenezę wady i odpowiedzieć na pytanie, dlaczego szybkie odprowadzenie przepukliny nie przynosi poprawy stanu ogólnego pacjenta, a efekt taki daje przedoperacyjna stabilizacja krążeniowo-oddechowa.

W 1984 roku Irritani, a następnie w 1990 roku Tenbrinck i wsp. oraz Kluth i wsp. stworzyli, wykorzystywany do chwili obecnej, teratogenowy model szczurzy, podając pojedynczą dawkę nitrofenu ciężarnym samicom szczurzym między 9 a 11 dniem ciąży [38-39]. To spowodowało wystąpienie u płodów, w pierwszej kolejności hipoplazji obu płuc z nieprawidłową budową ich naczyń tętniczych oraz w późniejszym czasie, typowego tylnobocznego ubytku w przeponie z przemieszczeniem trzewi z jamy brzusznej do klatki piersiowej. Ta obserwacja zmieniła diametralnie klasyczną „teorię ucisku” na rzecz teorii „podwójnego uderzenia” (ang. dual-hit hypothesis). Stanowi ona, iż rozwój przepony

uzależniony jest od rozwoju przylegającej tkanki płucnej, ubytek w przeponie wynika z nieprawidłowej muskularyzacji przepony, a patogeneza CDH polega, w pierwszej kolejności, na pierwotnej hipoplazji obu płuc jeszcze przed rozwojem pierwotnej przepony („pierwsze uderzenie”), a powstały w wyniku niedorozwoju płuc ubytek w przeponie i przemieszczenie trzewi do klatki piersiowej powoduje nasilenie wcześniej już występującej hipoplazji płuca po stronie ubytku przez sam jego ucisk („drugie uderzenie”) [38,41,42]. Interesujące było, iż podaż nitrofeny szczurzym zarodkom powodowała w 100% przypadków hipoplazję płuc, natomiast nadciśnienie tętnicze i ubytek typu Bochdaleka w 60-70% przypadków. Uznano, iż model nitrofenowy jest dowodem na występowanie czynnika środowiskowego, powodującego zaburzenia organogenezy zarówno płuc jak i przepony [13].

Nowe światło na teorię podwójnego uderzenia rzucają w swej pracy Babiuk i wsp. Do eksperymentu na modelu nitrofenowym wykorzystali transgeniczne myszy z mutacją genu *c-met* (*c-met* (-/-)) oraz *FGF10* (*FGF10* (-/-)). U pierwszych, z powodu zaburzenia migracji mięśniowych komórek prekursorowych, nie dochodzi m.in. do muskularyzacji przepony, natomiast jej część pozbawiona włókien mięśniowych rozwija się prawidłowo. Prawidłowy jest rozwój płuc. U drugich nie dochodzi do rozwoju tkanki płucnej. Podaż nitrofeny płodom *c-met* (-/-) spowodowała ubytek w niemięśniowej części przepony, co wg autora dowodzi, iż za powstanie ubytku odpowiadają zaburzenia w mezenchymalnej części fałdów opłucnowo-otrzewnowych PPF, a nie miogenezy przepony. W przypadku drugiej grupy mysich płodów, tj. *FGF10* (-/-), brak rozwoju tkanki płucnej nie zahamował rozwoju prawidłowej przepony. Dodatkowo, podaż nitrofeny spowodowała wystąpienie typowego dla CDH ubytku w przeponie. Wg autora badanie to podważa dotychczas szeroko przyjętą teorię „podwójnego uderzenia”. Autor zauważa, iż organogeneza przepony nie jest zależna od rozwoju tkanki płucnej, a hipoplazja płuc nie jest pierwotna do ubytku w przeponie. Co więcej, sugeruje, iż na podstawie przedstawionego badania na teratogennych modelach mysich oraz dostępnych modelach chirurgicznych CDH, należy powrócić do teorii ucisku, choć nie wyklucza ona współistnienia hipoplazji płuc wywołanej działaniem czynnika teratogennego, najpewniej środowiskowego [23]. Dodatkowym argumentem mogącym potwierdzać ten pogląd są doniesienia dużych amerykańskich ośrodków, w których materiale klinicznym najcięższa postać hipoplazji płuc występowała jedynie w 10-15% przypadków pacjentów z CDH [36,43].

4.2 Diagnostyka prenatalna

Kompleksowa diagnostyka w CDH obejmuje wysokiej rozdzielczości USG, MR, echokardiografię oraz badanie genetyczne (kariotyp) płodu. To pozwala na uzyskanie możliwie najdokładniejszej informacji na temat anatomii wady. Ultrasonografia jest podstawą i standardem rozpoznania prenatalnego wrodzonej przepukliny przeponowej. Diagnoza jest trudna, choć możliwa już poniżej 24Hbd, wykrywalność wady zwiększa się powyżej tego tygodnia ciąży, sięgając ponad 80%. USG jak i MR w ciąży, poza postawieniem samej diagnozy ma na celu określenie czynników rokowniczych w CDH, a także kwalifikację do ewentualnych interwencji prenatalnych. W ostatnim czasie coraz większą rolę diagnostyczną odgrywa MR płodu. Nadal ponad 11-15% CDH rozpoznawanych jest dopiero postnatalnie [12].

4.3 Czynniki ryzyka

Medycyna oparta na dowodach EBM (ang. evidence based medicine) wprowadza pojęcie bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (ang. absolute risk increase). Jest to bezwzględna różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej. Określa, o ile zwiększyło się ryzyko wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego w wyniku ekspozycji na dany czynnik lub interwencję [44]. We wrodzonej przepuklinie przeponowej, odpowiednie narzędzie, jakim są prawidłowo określone czynniki ryzyka wystąpienia konkretnego rezultatu leczenia, śmierci lub przeżycia, ma wartość nie tylko informacyjną, ale może być narzędziem niezwykle istotnym w przełożeniu na postępowanie kliniczne. Czynniki te dzieli się na oceniane prenatalnie i po urodzeniu.

Możliwość oceny prenatalnej pacjentów wysokiego ryzyka śmierci po urodzeniu daje możliwość zaplanowania interwencji wewnątrzmacicznej, jak również schematu postępowania tuż po urodzeniu, włącznie z wyborem ośrodka trzeciego stopnia referencyjności, gdzie to leczenie powinno mieć miejsce. Ponieważ hipoplazja płuc (znacznie większego stopnia po stronie wady) i jej następstwa są główną i wiodącą przyczyną śmierci noworodków z CDH, a jej rozpoznanie w badaniu histopatologicznym opiera się przede wszystkim na pomiarze współczynnika wagi płuca do wagi płodu, logicznym wydaje się, iż wymiar płuc płodu czy noworodka powinien być najważniejszym i najbardziej miarodajnym czynnikiem prognostycznym [24-26]. Na tym również, tj. na próbie oceny płuc płodu i noworodka skupiają

się diagnostyczne starania ostatnich lat. Diagnostyka prenatalna jednak, w tym aspekcie, napotyka na techniczną barierę, jaką jest często, nawet w 40% przypadków, niewidoczne u płodu płuco po stronie wady, a tym samym brak możliwości jego dokładnej oceny [45]. Przyczyną tego są oczywiście przemieszczone do klatki piersiowej i uciskające płuco trzewia po stronie wady. Z tego powodu, możliwa jest tylko ocena płuca po stronie przeciwnej do przepukliny i właśnie na tym pomiarze bazują parametry oceniające stopień hipoplazji płuc u płodu ze zdiagnozowaną CDH. Ograniczenie to jest również przyczyną poszukiwania innych, niezależnych od bezpośredniego obrazu płuc, ale mających na jego rozwój wpływ pośredni, czynników ryzyka, tak prenatalnych jak i postnatalnych, albowiem nie wszystkie one są możliwe do określenia jeszcze w życiu płodowym. Jedne z najbardziej niezawodnych i sprawdzonych parametrów predykcyjnych, jak wielkość ubytku przepony, obecność worka przepukliny, czy faktyczny pomiar płuc, mogą być zweryfikowane dopiero po urodzeniu, w trakcie lub tuż po leczeniu operacyjnym i być istotną informacją warunkującą dalsze postępowanie lecznicze.

Wraz z rosnącą ilością dostępnych inwazyjnych metod leczenia, również eksperymentalnych, które przeznaczone są dla pacjentów najwyższego ryzyka niepomyślnego rokowania, niezawodne i jasno określone środki identyfikacji tych grup pacjentów są kluczem powodzenia i odpowiedniej kwalifikacji do takich terapii [46]. Dotychczas zostało zaproponowanych wiele parametrów, mogących mieć wartość prognostyczną w izolowanej wrodzonej przepuklinie przeponowej. Pomimo tego, do chwili obecnej nie ma konsensusu, który z tych parametrów, a może odpowiednia sekwencja występowania danych czynników, najdokładniej określa przebieg i rokowanie w CDH [46-52]. Z tego powodu, określenie czynników prognostycznych, które mają wpływ również na postępowanie kliniczne, jest niezwykle ważne i odbywa się na każdym etapie leczenia pacjentów z CDH, tj. we wczesnym i późnym etapie ciąży, tuż po urodzeniu, w okresie przedoperacyjnym, w trakcie operacji i w okresie stabilizacji pooperacyjnej.

4.3.1 Prenatalne czynniki rokownicze

Diagnostyka prenatalna CDH obejmuje USG oraz MR płodu. Poza samym rozpoznaniem wady, badania te mają na celu określenie czynników rokowniczych. Największą wagę przywiązuje się aktualnie do oceny płuc płodu i stopnia ich hipoplazji oraz dodatkowych warunków anatomicznych, będących czynnikami rokowniczymi przebiegu choroby, wraz z wadami dodatkowymi. Przewagą USG nad MR jest jego większa dostępność oraz możliwość wykonania i oceny już we wczesnym okresie ciąży (od pierwszego trymestru). W przypadku MR, dokładność metody badania przekłada się na jego większą wartość predykcyjną [50-54]. W badaniu prenatalnym, wraz z rozpoznaniem CDH, ocenia się: wielkość płuc, pozycję wątroby, żołądka, stronę występowania wady oraz współwystępowanie wad dodatkowych.

4.3.1.1 LHR, o/e LHR

LHR (ang. lung to head ratio) jest wprowadzonym w 1996 roku przez Metakusa i wsp. ultrasonograficznym parametrem prenatalnej oceny płuc u płodów z CDH [55]. Jest to współczynnik stosunku powierzchni płuca po stronie przeciwnej do wady (ze względu na brak widoczności płuca uciśniętego przez trzewia), do obwodu głowy płodu. W wielu prospektywnych i retrospektywnych pracach wykazano, iż wartość $LHR < 1$ związana jest ze 100% śmiertelnością, natomiast $LHR > 1.4$ ze 100% przeżyciem. Wartości pośrednie, a więc 1-1.4 odpowiadają śmiertelności rzędu 30-60% [56-60]. Aby parametr ten miał najlepszą wartość predykcyjną, powinien być oceniany między 24 a 26Hbd. Zaobserwowano jednak tą prawidłowość w przypadku płodów z przepukliną lewostronną, prawidłowości takiej nie potwierdzono przy wadzie prawostronnej [59]. Co istotne, zauważono, iż wartość LHR u płodu rośnie wraz z jego wiekiem ciążowym, co sprawia, iż parametr ten jest zależny od czasu, kiedy go określono [60]. W 2007 roku, w wieloośrodkowym badaniu Perlata i wsp. wprowadzili parametr o/eLHR (ang. observed to expected LHR) – współczynnik obserwowanego do oczekiwanego LHR, który uwzględnia wiek ciążowy w momencie pomiaru oraz stronę wystąpienia przepukliny. W doniesieniu tym uwzględniono również obecność lub brak wątroby w obrębie przepukliny, która jest ważnym czynnikiem prognostycznym. Wykazano, iż o/eLHR $\leq 25\%$ wiąże się z 70-90% ryzykiem zgonu po urodzeniu, przy o/eLHR pomiędzy 26-45% ryzyko zgonu maleje do 20-40%, a przy o/eLHR $\geq 46\%$ ryzyko zgonu nie przekracza 15%, jeśli obecna jest wątroba w klatce piersiowej, a przy jej braku śmiertelność jest równa zeru [61].

Aktualnie wprowadzono ujednolicony pomiar LHR oraz o/eLHR, aby miały one jak najlepszą wartość prognostyczną [62-64]. Przyjęte kryteria to pomiar między 24-26Hbd, w przekroju poprzecznym klatki piersiowej płodu, na wysokości obrazu czterech jam serca, a powierzchnia płuca po stronie przeciwnej do umiejscowienia wady jest mierzona w dwóch prostopadłych płaszczyznach lub jako obrys obwodu płuca. o/eLHR wyliczany jest z odpowiednich wzorów (Tab.1) [63].

$o/e\ LHR = (Obserwowany\ LHR / Oczekiwany\ LHR) \times 100$	
Oczekiwany LHR przy użyciu najdłuższego wymiaru płuca	
Oczekiwany LHR w lewostronnej CDH = $-3.4802 + (0.3995 \times Hbd) - (0.0048 \times Hbd^2)$	Oczekiwany LHR w prawostronnej CDH = $-2.5957 + (0.3043 \times Hbd) - (0.0042 \times Hbd^2)$
Oczekiwany LHR przy użyciu obrysu obwodu płuca	
Oczekiwany LHR w lewostronnej CDH = $-2.3271 + (0.27 \times Hbd) - (0.0032 \times Hbd^2)$	Oczekiwany LHR w prawostronnej CDH = $-1.4994 + (0.1778 \times Hbd) - (0.0021 \times Hbd^2)$

Tab.1. Wzór na obliczanie o/eLHR.

LHR i o/eLHR są również ważnym narzędziem kwalifikacji do inwazyjnej, objętej wysokim ryzykiem procedury leczenia wewnątrzmacicznego. Na ich podstawie kwalifikuje się płody z najcięższą postacią hipoplazji płuc, a więc $LHR < 1$ lub $o/eLHR < 25\%$ do fetoskopiażnej okluzji tchawicy (FETO ang. fetoscopic endoluminal tracheal occlusion) [65].

4.3.1.2 Ilościowy wskaźnik płucny (QLI)

W 2011 roku Quintero i wsp. przedstawili doniesienie, w którym określili o/eLHR jako parametr nadal zależny od wieku ciążowego, podobnie jak LHR. W swojej pracy zaproponowali wyliczony matematycznie wskaźnik, który jest teoretycznie niezależny od czasu jego oceny, tzw. ilościowy wskaźnik płucny QLI (ang. quantitative lung index) (Tab.2). Zdefiniowali, iż wartość QLI odpowiadająca 50-temu percentylowi dla wartości 1 od 16Hbd do 32Hbd jest stała. Wartość $QLI < 0.6$ (poniżej 1-szego percentyla) odpowiada hipoplastycznemu płucowi [66]. Kolejne prace retrospektywne potwierdziły niezależność ilościowego wskaźnika płucnego od tygodnia ciąży oraz jego istotną wartość rokowniczą w równym lub nawet większym stopniu niż LHR [67-69]. Nadal jednak brakuje prac

prospektywnych, a współczynnik ten jest znacznie mniej rozpowszechniony niż LHR czy o/eLHR.

$$QLI = \frac{\text{powierzchnia płuca po stronie przeciwnej}}{(Hbd/10)^2}$$

Tab.2 Wzór na obliczanie ilościowego wskaźnika płucnego QLI.

4.3.1.3 Objętość płuc płodu mierzona w MR

Wprowadzenie do diagnostyki prenatalnej rezonansu magnetycznego doprowadziło do kolejnego przełomu w ocenie płuc płodu. W 2001 roku Rypens i wsp. określili w MR prawidłowe całkowite objętości obu płuc dla odpowiedniego wieku ciążowego (FLV/TFLV ang. fetal lung volume/ total fetal lung volume) [70]. Przyczyniło się to do rozpowszechnienia MR jako narzędzia oceny objętości płuc płodów z CDH oraz wyznaczenia wartości mających znaczenie rokownicze dla przeżycia, jak współczynnik obserwowanej do oczekiwanej objętości płuc płodu o/eTFLV (ang. observed/expected TFLV). Pierwsze prace, choć na niewielkiej liczbie pacjentów, wstępnie oceniały, iż objętość obu płuc poniżej 5ml lub 10% wartości należnej wiąże się ze złym rokowaniem, śmiertelnością rzędu 85-100% [71-77]. W wielośrodkowych badaniach, na dużych grupach pacjentów kolejni autorzy wykazali istotną statystycznie korelację wysokiej śmiertelności wśród pacjentów z niskim o/eTFLV i dodatkowo, podobnie jak w przypadku LHR, wątrobą w obrębie przepukliny. Wartość o/eTFLV \leq 25% wiązała się z najgorszym rokowaniem i przeżyciem, nie wyższym niż 40% u pacjentów bez obecnej w klatce piersiowej wątroby, a tylko z 10% przeżyciem u pacjentów z obecną wątrobą w obrębie przepukliny [78,79].

Ponieważ objętość płuc płodu zależna jest nie tylko od tygodnia życia płodowego, ale również od masy ciała płodu w momencie pomiaru, w 2007 roku Barnewolta i wsp. wprowadzili parametr odsetka oczekiwanej objętości płuc płodu (PPLV, ang. percent predicted lung volume), który uwzględnia wszystkie te zmienne. W doniesieniu swym potwierdzili istotną korelację zmniejszonej objętości płuc płodu (PPLV<15%) mierzonej w MR w drugim i trzecim trymestrze ciąży ze śmiertelnością [80].

Dodatkową informację na temat objętości płuc jako czynnika prognostycznego, wniosły prace pokazujące, iż największy wzrost objętości płuc u płodu dokonuje się w ostatnim trymestrze ciąży, co wiąże się z embriogenezą płuc [81]. W przypadku płodów z CDH największe zahamowanie wzrostu objętości płuc, a więc narastanie hipoplazji płuc,

obserwuje się również w okresie trzeciego trymestru ciąży, dokładnie po 30 Hbd [82]. Wiedza ta przełożyła się na liczne badania, w których mierzono w MR objętości płuc (TFLV, o/eTFLV oraz PPLV) u płodów z CDH w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz oceniono ich wartość prognostyczną [83-89]. Z badań tych wynikało, iż całkowita objętość płuc płodów z CDH była mniejsza niż płodów zdrowych, co więcej, tempo wzrostu objętości płuc u płodów z CDH było mniejsze niż u płodów zdrowych, szczególnie zahamowanie to było widoczne w trzecim trymestrze ciąży [84-86]. Dodatkowo, u 30-60% płodów z CDH obserwowano obniżenie w trzecim trymestrze ciąży wartości o/e TFLV lub PPLV z trymestru drugiego. Istotnie większą wartość prognostyczną przeżycia miały pomiary wykonane po 30Hbd. Wyższa śmiertelność dotyczyła oczywiście pacjentów z niską wartością o/eTFLV (<25%) i PPLV (<15%) ale również pacjentów, u których pomiar objętości płuc uległ obniżeniu w trakcie trwania ciąży [84,86,88,89].

Kolejne prace nad analizą objętości płuc płodu jako czynnika prognostycznego dowiodły, iż wartości TFLV, o/eTFLV, jak i PPLV poza istotną korelacją ze śmiertelnością, korelowały również z potrzebą terapii ECMO u pacjentów z najcięższą postacią hipoplazji płuc, ocenioną na podstawie MR (o/eTFLV<25%, PPLV<15%) [75-78,87,88,90]. Z tego powodu, pomiary objętości płuc w MR, podobnie jak LHR w USG, poza wartością rokowniczą, mają również wpływ na postępowanie kliniczne, w tym przypadku kwalifikację do włączenia do leczenia ECMO tuż po urodzeniu pacjentów z najcięższą postacią hipoplazji płuc, jeszcze przed leczeniem operacyjnym [91,92].

4.3.1.4 Obecność wątroby w klatce piersiowej

Pomimo, iż pomiar powierzchni i objętości płuc w USG oraz MR został w wielu badaniach potwierdzony jako spełniający kryteria istotnego statystycznie czynnika rokowniczego w CDH, wielu autorów zaczęło poszukiwać czynników mogących mieć, poza samą pierwotną hipoplazją płuc, wpływ na obraz i rozwój płuc płodów z CDH. Idąc za licznymi badaniami na zwierzętach oraz za teorią „podwójnego uderzenia”, zaczęto analizować wpływ przemieszczonych narządów jamy brzusznej powodujących ucisk na płuco, na obraz kliniczny wady oraz rokowanie.

W 1993 roku Kluth i wsp. oraz w 2004 roku Langwieler i wsp. na podstawie nitrofenowego modelu szczurzego CDH zasugerowali, iż obecność wątroby w obrębie przepukliny przeponowej może mieć większe znaczenie na rozwój płuc niż inne

przemieszczone do klatki piersiowej narządy. Szczurze oseski z CDH miały bowiem zwiększoną masę wątroby, która korelowała proporcjonalnie z wielkością ubytku w przeponie. Zaobserwowano, iż obecność wątroby w klatce piersiowej po stronie wady nie była spowodowana jej przemieszczeniem się, ale aktywnym wzrostem do klatki piersiowej przez ubytek w przeponie, co świadczyło wg autorów o zaburzonym rozwoju tego narządu, a nie tylko o jego dyslokacji [93,94]. W 1998 roku Albanese i wsp. w swojej retrospektywnej pracy na 48 pacjentach po raz pierwszy zaprezentowali wyniki mogące potwierdzać tę tezę. Śmiertelność pacjentów z fragmentem wątroby w obrębie klatki piersiowej (liver-up) była istotnie wyższa (57%) niż tych z wątrobą w jamie brzusznej (liver-down) (7%). Obserwacja ta dotyczyła również potrzeby włączenia do leczenia ECMO. Tylko 19% noworodków bez wątroby w klatce piersiowej wymagało zastosowania pozaustrojowej oksygenacji, w grupie z obecną w klatce piersiowej wątrobą odsetek ten sięgał 53% [95]. Kolejne jedno- i wielośrodkowe badania na większych grupach pacjentów potwierdziły powyższe wyniki. Obecność fragmentu wątroby w klatce piersiowej po stronie wady była niezależnym czynnikiem istotnie zwiększającym śmiertelność oraz potrzebę włączenia ECMO do terapii. W zależności od ośrodka i grupy badanej, odsetek zgonów u pacjentów „liver-up” wynosił od 30% do ponad 70% w porównaniu z grupą pacjentów „liver-down”, gdzie odsetek zgonów nie przekraczał 5% [52,96-100]. Pacjenci z obecną w klatce piersiowej wątrobą istotnie częściej wymagali pozaustrojowej oksygenacji (od 40-80% pacjentów) niż pacjenci z wątrobą w jamie brzusznej (0-20% pacjentów) [96-99]. Jani i wsp. oraz Victoria i wsp. wykazali również, iż obecność wątroby w klatce piersiowej istotnie zwiększa ryzyko zgonu oraz potrzeby włączenia ECMO do leczenia, gdy jest ocenione wspólnie z pomiarami płuc [61,79].

W 2000 roku Walsh i wsp., a następnie w 2008 roku Cannie i wsp. opublikowali wstępne doniesienia, w których potwierdzili nie tylko wartość prognostyczną samej obecności wątroby w klatce piersiowej, ale zasugerowali, iż większe znaczenie może mieć wielkość jej przemieszczonego fragmentu na podstawie MR płodu [102,103]. Nazwany roboczo przez Walsh i wsp. współczynnikiem wątroba/przepona LiDR (ang. liver/diaphragm ratio) parametr został wyliczony jako stosunek wielkości przemieszczonego fragmentu wątroby (wymiar ten obliczono jako odległość od szczytu przemieszczonego fragmentu wątroby do miejsca przyczepu prawidłowej przepony) do wielkości klatki piersiowej po stronie wady (wymiar ten obliczono jako odległość od szczytu klatki piersiowej do miejsca przyczepu prawidłowej przepony) [102]. Cannie i wsp. swój współczynnik LiTR (ang. liver/thoracic volume ratio) wyliczyli w sposób podobny, lecz podając objętość przemieszczonego do klatki piersiowej fragmentu wątroby do objętości tej połowy klatki piersiowej [103]. W obu tych doniesieniach

wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wielkością przemieszczonej części wątroby pomiędzy grupami pacjentów, którzy przeżyli, a tymi którzy zmarli. W 2009 roku Worley i wsp., idąc za Cannie i wsp. donieśli, iż w grupie przebadanych przez nich pacjentów, istotnie większa śmiertelność dotyczyła tych, u których LiTR wyniósł $\geq 20\%$ [104]. W ostatnim czasie ukazało się wiele prac badających wyżej opisane współczynniki, jak również wprowadzających kolejny parametr, tzw. odsetek przemieszczonej wątroby %LH (ang. percentage of herniated liver), czyli procent przemieszczonej wątroby do klatki piersiowej do całkowitej wielkości wątroby płodu i porównujących ich wartość prognostyczną [79,101,105,106]. Wyniki tych badań różniły się. W dużym badaniu na 85 pacjentach z izolowaną CDH sin Victorii i wsp., sama obecność wątroby w klatce piersiowej jak i %LH okazały się być niezależnymi, istotnymi statystycznie czynnikami złego rokowania. Prawidłowości tej nie stwierdzono wobec LiDR ani LiTR [79]. W kolejnych pracach, obejmujących odpowiednio materiał 80 i 53 pacjentów z izolowaną CDH sin, sama obecność fragmentu wątroby nie była istotnym czynnikiem prognostycznym, natomiast LiTR $>14\%$ oraz %LH $>21\%$ były niezależnymi, istotnymi czynnikami rokowniczymi zgonu oraz potrzeby włączenia ECMO do leczenia, nie badano LiDR [101,105]. Ruano i wsp. dodatkowo w swym materiale wykazali, iż połączenie parametrów $o/eTLFV < 32\%$ z %LH $>21\%$ ma najsilniejszą wartość prognostyczną zgonu, wykazującą wysoką czułość i swoistość [101].

Wszystkie powyższe pomiary wykonane zostały na podstawie MR płodu, ze względu na łatwość oceny wątroby w tym badaniu, a trudność jej uwodocznienia w ultrasonografii, gdzie jej echogeniczność jest zbliżona lub taka sama jak echogeniczność płuc [106]. Britto i wsp. porównali wartość LiTR oraz %LH w USG 2D i MR. Kolejny raz wykazano, iż oba parametry w badanym materiale (77 pacjentów z izolowaną CDH sin) miały istotną wartość rokowniczą przeżycia lub zgonu oraz potrzeby włączenia ECMO do leczenia, dodatkowo porównywalna była wartość pomiarów wykonanych w USG i MR [107].

Wszystkie powyższe badania jednak, nie oceniały wpływu przemieszczonej wątroby na obraz płuc płodów ani noworodków z CDH. W 2009 roku Kilian i wsp. ocenili, iż przemieszczenie do klatki piersiowej fragmentu wątroby wiąże się z istotnym zmniejszeniem całkowitej objętości płuc płodu TFLV mierzonej w MR u pacjentów „liver-up” w porównaniu z pacjentami „liver-down” [77]. Zależności takiej nie potwierdziły jednak późniejsze prace [99,101]. Zagadnienie to wydaje się być warte dalszych badań.

4.3.1.5 Obecność żołądka w klatce piersiowej

W badaniu USG płodu, znacznie łatwiej niż płuca czy wątrobę, których echogeniczność jest podobna, ocenia się pętle jelitowe i żołądek, które są aechogeniczne [106]. Położenie żołądka w klatce piersiowej było sugerowane jako pośredni czynnik ciężkości przepukliny przeponowej, nie potwierdziła tego jednak żadna z późniejszych prac [104,108,109]. W 2011 roku Kitano i wsp., a w 2015 roku Cordier i wsp. zaproponowali retrospektywną analizę ultrasonograficzną położenia żołądka, z prostym podziałem na stopnie jego przemieszczenia do klatki piersiowej. Zauważyli, iż w CDH sin stopień przemieszczenia żołądka do klatki piersiowej istotnie koreluje z przemieszczeniem do niej wątroby, a więc pośrednio, może być uznany za czynnik prognostyczny [110,111]. Kolejne, również retrospektywne prace na dużych grupach pacjentów potwierdziły, iż obecność żołądka w klatce piersiowej w ich materiale była istotnie wpływającym na złe rokowanie czynnikiem prognostycznym [52,112,113]. Dodatkowo wśród pacjentów z przemieszczonym do klatki piersiowej żołądkiem istotnie częściej ubytek przepony wymagał zaopatrzenia łąką, pacjenci ci istotnie częściej wymagali ECMO [112,113]. Określono również, iż nie było istotnej statystycznie różnicy w wartości predykcyjnej położenia żołądka w porównaniu z parametrami takimi, jak LHR czy obecność wątroby w klatce piersiowej [113].

4.3.1.6 Współwystępowanie wad dodatkowych

Większość przypadków wrodzonej przepukliny przeponowej to postaci izolowane, w których rokowanie zależy przede wszystkim od stopnia hipoplazji płuc. W ok. 40% przypadków z wrodzoną przepukliną przeponową współwystępują wrodzone wady dodatkowe: strukturalne, chromosomalne oraz zespołowe [12,114,115]. W przypadku współwystępowania dodatkowych wad wrodzonych rokowanie w CDH dodatkowo związane jest z charakterem tych wad. Mogą one być istotnym niezależnym czynnikiem złej prognozy. W zależności od źródła, ocenia się, iż w porównaniu z grupą z izolowaną przepukliną przeponową, śmiertelność jest nawet 4-krotnie wyższa, mniej niż 15% pacjentów CDH z innymi wadami przeżywa [116,117]. Najczęstszym zaburzeniem chromosomalnym jest zespół Pollister-Killian, genetycznym-zespół Frynsa, Donnai-Barrow, Matthew-Wooda [118]. Najczęściej wrodzonej przepuklinie przeponowej towarzyszą wrodzone wady serca, występują w 30% przypadków pacjentów z CDH i to one w największym stopniu pogarszają rokowanie [119-121]. W latach

dziewięćdziesiątych współistnienie wrodzonej przepukliny przeponowej z wadą serca traktowane było jako wada letalna [122,123]. W 2015 roku Ruano i wsp. opublikowali doniesienie na dużej grupie pacjentów, w którym wykazali, iż rokowanie w CDH pogarsza nie samo współwystępowanie wady serca, ale jedynie tzw. dużej wady serca, określonej na podstawie kwalifikacji ciężkości wrodzonych wad serca RACHS-1 (ang. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1) lub STS-EACTS (ang. Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardiothoracic Surgery) [124]. Duże wady serca istotnie zwiększały ryzyko zgonu pacjentów z CDH, ale co ważne, nie wpływały na stopień nadciśnienia płucnego czy potrzebę użycia ECMO w terapii, w porównaniu z grupą pacjentów z izolowaną postacią CDH. Obie te grupy nie różniły się także pod względem ocenianych prenatalnie parametrów LHR, o/eLHR, o/eTFLV czy obecności wątroby w klatce piersiowej. Pokazuje to, iż pacjenci z izolowaną CDH i pacjenci z CDH współistniejącą z wadami serca nie różnili się ciężkością samej wady podstawowej, czyli przepukliny przeponowej, a co za tym idzie stopniem hipoplazji płuc. Praca ta przyczyniała się do uwzględnienia dużych wad serca jako istotnych czynników złej prognozy przy tworzeniu indeksów określających rokowanie w CDH [125].

4.3.2 Postnatalne czynniki rokownicze

Choć bardzo dobrze zbadane, prenatalne czynniki prognostyczne w CDH mają istotne ograniczenie. Informacja z nich uzyskiwana to ocena jedynie obrazu płuc, bazująca przede wszystkim na płucu po stronie przeciwnej do wady, dodatkowo bez możliwości oceny ich funkcji. Z tego powodu nie mniejsze znaczenie przypisuje się parametrom ocenianym po urodzeniu noworodka z przepukliną przeponową. Stanowią one nieocenioną pomoc w planowaniu oraz bieżącym korygowaniu terapii przez lekarzy neonatologów, intensywnej terapii jak i chirurgów [46]. Ocenę taką przeprowadza się przed, w trakcie i po leczeniu chirurgicznym pacjenta z CDH. Tak jak w przypadku czynników prenatalnych, postnatalna ocena noworodka polega na próbie określenia stopnia hipoplazji płuc i nadciśnienia płucnego. W dużej mierze opiera się na analizie parametrów klinicznych w pierwszych minutach i godzinach życia noworodka, tj. skala Apgar, parametry wentylacji, parametry echokardiograficzne czy współistnienie wad dodatkowych, mających wpływ na stan ogólny pacjenta. Radiologiczna ocena obrazu płuc możliwa jest jedynie na podstawie wykonywanego standardowo po urodzeniu oraz leczeniu operacyjnym RTG klatki piersiowej. Inna diagnostyka obrazowa, jak TK czy MR nie jest możliwa. Jest to wynikiem ciężkiej niewydolności

krążeniowo-oddechowej i niestabilności hemodynamicznej noworodków z CDH. Ocena śródoperacyjna to przede wszystkim anatomia wady: wielkość ubytku przepony czy obecność worka przepukliny.

4.3.2.1 Ocena stanu klinicznego w pierwszych minutach i godzinach życia

W ostatnich dwóch dekadach powstało wiele indeksów, narzędzi próbujących na podstawie stanu klinicznego noworodka z wrodzoną przepukliną przeponową określić jak najdokładniej jego rokowanie.

W 2001 roku CDHSG, w retrospektywnej pracy na 1054 pacjentach z CDH z 71 ośrodków na całym świecie, określiła formułę oceniającą prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z CDH na podstawie oceny ich masy urodzeniowej oraz stanu ogólnego opisywanego skalą Apgar w 5 minucie życia. Potwierdzono, iż niskie wartości tych parametrów są niezależnymi czynnikami ryzyka złej prognozy [126]. Formułę tą przebadano w kolejnych pracach prospektywnych wykazując, iż zawyża ona ryzyko śmierci w porównaniu z otrzymanymi wynikami [127,128]. W 2014 roku Brindle i wsp. na podstawie aktualnej wtedy bazy CDHSG opracowali kolejny wariant wyżej opisanej formuły, w której poza małą masą urodzeniową i niską punktacją Apgar w 5 minucie życia, uwzględniono również współwystępowanie dodatkowych wad wrodzonych serca, wad chromosomalnych oraz cech nadciśnienia płucnego w ECHO. Formuła ta miała na celu podział pacjentów na noworodki niskiego (<10%), średniego (ok. 25%) i wysokiego (ok. 50%) ryzyka zgonu. Wynik 0 korelował z niskim ryzykiem zgonu, 1-2 z ryzykiem średnim, ≥ 3 z wysokim ryzykiem zgonu [125]. W ostatnich latach Akinkuotu i wsp. oraz Bent i wsp. przeprowadzili ocenę wartości tej formuły oraz potwierdzili jej przydatność w ocenie ryzyka w poszczególnych grupach pacjentów, jak również jej wysoką przydatność w praktyce klinicznej [47,129].

W 2005 oraz 2016 roku zaprezentowano prace, w których przeanalizowano w odniesieniu do pacjentów z CDH, wartość predykcyjną stosowanej w oddziałach intensywnej terapii skali oceny stanu zagrożenia noworodka SNAP-II (Score for Neonatal Acute Physiology II) i SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extention II), uwzględniających punktową ocenę wydolności oddechowo-krążeniowej (m.in. średnie ciśnienie tętnicze krwi, najniższa temperatura ciała, gazometria krwi, diureza), stanu neurologicznego (występowanie drgawek) oraz, w przypadku skali SNAPPE-II, dodatkowo ocenę masy ciała wraz z oceną należnego centyla oraz punktację w skali Apgar. Wykazano

istotną korelację między wzrostem punktacji w obu skalach ze wzrostem śmiertelności pacjentów z CDH [130,131].

W 2007 roku Schultz i wsp. zaproponowali formułę WHSR_{PF} (ang. Wilford Hall/Santa Rosa clinical prediction formula), która oceniała wyłącznie gazometrię noworodka z CDH w pierwszych 24 godzinach życia. Autorzy wyszli z założenia, iż pacjenci urodzeni z wrodzoną przepukliną przeponową, którzy nie osiągną, pomimo intensywnej stabilizacji krążeniowo-oddechowej w pierwszej dobie życia, odpowiednich wartości oksygenacji krwi, mają większe ryzyko zgonu. Założenie to potwierdzono w opublikowanej pracy [132].

W 2008 i 2017 roku ukazały się prace porównujące czułość, swoistość i wartość predykcyjną wyżej opisanych indeksów. W obu tych doniesieniach potwierdzono istotną wartość rokowniczą wszystkich tych formuł, z przewagą modelu zaproponowanego przez CDHSG oraz SNAP-II i SNAPPE-II [133,134].

4.3.2.2 Wielkość ubytku

Wielkość ubytku przepony wg wielu autorów może być odpowiednikiem stopnia hipoplazji płuc. Teoretycznie duży ubytek umożliwia przemieszczenie się do klatki piersiowej większej ilości trzewi z jamy brzusznej, z wątrobą włącznie, skutkując większym uciskiem na rozwijające się płuco, co w konsekwencji prowadzi do jego znacznej hipoplazji, przychylając się do tzw. teorii ucisku [42,94,135,136]. Hipotezę tą potwierdza nitrofenowy model zwierzęcy CDH, gdzie czas zadziałania czynnika teratogennego wpływa na wielkość ubytku przepony i na rokowanie oraz model owczy, w którym wytworzenie dużego ubytku w przeponie we wczesnym okresie płodowym związane jest z wystąpieniem ciężkiej postaci hipoplazji płuc [42,137].

Wiele uwagi CDHSG poświęcone jest właśnie anatomii wady. Oceniono, iż największą istotną wartość predykcyjną jako samodzielny czynnik ma wielkość ubytku w przeponie. W swoim doniesieniu na materiale obejmującym ponad 3000 noworodków z CDH, CDHSG opublikowało wyniki analizy pokazujące, iż pacjenci, u których zaopatrzenie ubytku przepony wymagało wszycia łąty (ubytek taki określono jako duży), mieli istotnie wyższe ryzyko śmierci niż pacjenci, u których przeponę zaopatrzone pierwotnie (ubytek mały). Co więcej, oceniono, iż ryzyko zgonu pacjentów z agenezją przepony było 14-krtonie wyższe, niż pacjentów z małym ubytkiem, a ryzyko śmierci pacjentów z dużym ubytkiem zaopatrzonym łątą było 5-krotnie większe, niż u pacjentów z ubytkiem zaopatrzonym pierwotnie [138]. Doniesienie to

potwierdzili w swojej analizie 212 pacjentów Brindle i wsp. oraz Kadir i wsp. analizując materiał 113 pacjentów. Obaj wykazali, iż proporcjonalnie do wielkości ubytku i potrzeby użycia łąty, rośnie ryzyko zgonu pacjenta [139,140]. Brindle i wsp. dodatkowo wykazali, iż wielkość ubytku koreluje proporcjonalnie z czasem hospitalizacji, wentylacji pooperacyjnej pacjenta oraz potrzebą zastosowania ECMO [139].

Aby móc precyzyjnie określić wielkość ubytku przepony wprowadzono 4-stopniowy podział (A-D), gdzie wraz ze wzrostem wielkości ubytku rośnie ryzyko śmierci pacjenta z CDH [141]. Z czasem zauważono, iż współwystępowanie wady serca istotnie pogarsza rokowanie, tak przy małym, jak i przy dużym ubytku przepony, a oba te niezależne czynniki prognostyczne razem stanowią najbardziej czuły parametr rokowniczy [142]. Analiza 1350 pacjentów z opisanym wg podziału CDHSG ubytkiem przepony (A-D) wykazała, iż wraz z wielkością ubytku istotnie rośnie częstość współwystępowania z CDH innych wad wrodzonych, przemieszczenia wątroby do klatki piersiowej oraz istotnie rzadziej obecny jest worek przepukliny [143].

4.3.2.3 Obecność worka przepukliny

Jedną z postaci wrodzonej przepukliny przeponowej jest postać z workiem, która stanowi 10-15% wszystkich przepuklin Bochdaleka [11]. Worek przepukliny przeponowej utworzony jest przez opłucną i otrzewną, tworzy błonę opłucnowo-otrzewnową, nie zawiera struktur mięśniowych i pokrywa przemieszczone do klatki piersiowej narządy oddzielając je od płuca. Często, nawet w 35% przypadków, worek przepukliny występuje w tzw. późnych przepuklinach przeponowych, a więc dających objawy lub stwierdzanych przypadkowo po 28 dobie życia [144,145]. W ostatniej dekadzie pojawiły się doniesienia sugerujące oraz potwierdzające korzystny wpływ występowania worka przepukliny przeponowej na rokowanie i przebieg okołoperacyjny stabilizacji krążeniowo-oddechowej [146-150].

W swoich retrospektywnych pracach, obejmujących od 70-72 pacjentów każda, Spaggiari i wsp., Panda i wsp. oraz Bouchghoul i wsp. wykazali, iż obecność worka przepukliny u noworodków z CDH istotnie zwiększa ich szansę na przeżycie [146-148]. Dodatkowo, obecność worka przepukliny korelowała istotnie z wielkością płuca ocenioną jako o/e TFLV w MRI oraz jako o/e LHR w USG płodu [146,148]. Płuco w grupie pacjentów z workiem było istotnie większe. Zależność tą potwierdziły również doniesienia Zamory i wsp. Co więcej, wykazali oni, iż u pacjentów, u których występował worek przepukliny, istotnie rzadziej

potrzebne było włączenie do terapii ECMO, a czas wentylacji pooperacyjnej był krótszy [149]. Istotną różnicę w okresie okołoperacyjnym między pacjentami z workiem i bez worka zauważyli również w swojej analizie 103 pacjentów Levesque i wsp. W grupie z workiem, czas wentylacji był krótszy, rzadziej i krócej pacjenci ci wymagali w terapii iNO oraz innych leków wazoaktywnych [150]. Co zaskakujące, tylko w dwóch doniesieniach Bouchghoula i wsp. oraz Zamory i wsp. obecność worka przepukliny korelowała z wielkością ubytku – pacjenci ci wymagali istotnie rzadziej zaopatrzenia przepony łąką, a tylko Zamora i wsp. wykazali, iż obecność worka istotnie rzadziej współwystępowała z przemieszczeniem po stronie wady do klatki piersiowej wątroby (istotnie mniejszy był w tej grupie pacjentów %LH oraz LiTR) [148,149]. Zależności te nie potwierdziły się w innych pracach.

Obecność worka przepukliny przeponowej można stwierdzić dopiero śródoperacyjnie. Ponieważ jego występowanie wydaje się być istotnym czynnikiem rokowniczym przebiegu okresu stabilizacji krążeniowo-oddechowej noworodka z CDH, jak również przeżycia, podjęto próby określenia cech bezpośrednich oraz pośrednich obecności worka przepukliny jeszcze na poziomie diagnostyki prenatalnej. Pierwsze prace wydają się przybliżać możliwość stwierdzenia z dużym prawdopodobieństwem worka przepukliny w MRI, a nawet w USG prenatalnym [151,152]. Wymaga to jednak dalszych analiz.

4.3.2.4. Obraz płuc w RTG klatki piersiowej

RTG klatki piersiowej w projekcji AP jest standardowym i obowiązkowym badaniem obrazowym, wykonywanym we wszystkich ośrodkach na świecie w oddziałach intensywnej terapii noworodka w przypadku pacjentów z CDH. Jest to pierwsze badanie obrazowe wykonywane u tych pacjentów po urodzeniu, stanowi ono podstawę do rozpoznania lub potwierdzenia wcześniejszej prenatalnej diagnozy wrodzonej przepukliny przeponowej. Badanie to wykonuje się również standardowo tuż po zabiegu operacyjnym zaopatrzenia ubytku przepony. Jest to także jedyne dostępne dla noworodka niestabilnego hemodynamicznie, będącego w ciężkiej niewydolności krążeniowo-oddechowej badanie obrazowe, w którym mamy obiektywny, bezpośredni obraz płuc. Poza tym, badanie to jest technicznie proste i tanie. Inna, szersza diagnostyka w postaci TK czy MR jest w czasie intensywnej stabilizacji tych pacjentów niemożliwa.

Zaskakująco uboga w dostępnym na temat CDH piśmiennictwie jest informacja o możliwości rokowania czy oceny stopnia hipoplazji płuc na podstawie tego prostego, taniego i

ogólnie dostępnego badania. Przeszukując literaturę z ostatnich 35 lat, odnalazłam zaledwie 8 doniesień dotyczących tego zagadnienia. Autorzy tych prac szczególną uwagę przywiązują do oceny RTG klatki piersiowej wykonanego po urodzeniu, jeszcze przed zabiegiem operacyjnym. Pierwsza taka praca ukazała się w 1984 roku. Touloukian i Markowitz na podstawie analizy przedoperacyjnego RTG AP klatki piersiowej 34 noworodków z CDH, zaproponowali punktowy system oceny ryzyka. Oceniali w nim stronę wady, obecność cienia żołądka w klatce piersiowej lub jamie brzusznej, obecność odmy opłucnowej po stronie wady lub po stronie przeciwnej oraz objętość powietrznej tkanki płucnej obu płuc. Wykazali, iż pacjenci, którzy przeżyli mieli sumę punktów ≤ 6 , natomiast ci, którzy zmarli, >6 . Różnice te były istotne statystycznie [153]. Podobną analizę przeprowadził trzy lata później Van Dijk Azn i wsp. na podobnej grupie, bo 33 pacjentów z CDH. W ich badaniu nie potwierdziła się ta zależność. Uzasadniono to zbyt małą liczebnością grup w obu badaniach i brakiem możliwości wyciągnięcia odpowiednich wniosków [154].

W 1999 roku i 2004 roku ukazały się dwie kolejne prace, oceniające na materiale odpowiednio 73 i 56 pacjentów z CDH, przedoperacyjny obraz RTG klatki piersiowej. W badaniach tych oceniano procent upowietrzonego płuca do powierzchni klatki piersiowej po stronie wady ($<10\%$, $10-50\%$, $>50\%$), po stronie przeciwnej do przepukliny ($<50\%$, $50-80\%$, $>80\%$), stopień przemieszczenia śródpiersia na stronę przeciwną do ubytku przepony (powyżej lub poniżej 50%) oraz zawartość przepukliny, tj. pętle jelitowe, żołądek lub wątroba [155,156]. W pierwszej z tych prac wykazano istotną statystycznie, proporcjonalną zależność pomiędzy odsetkiem upowietrzenia jednoimiennego oraz przeciwnego do wady płuca, a przeżyciem oraz odwrotnie proporcjonalną zależność między odsetkiem przemieszczenia śródpiersia, a przeżyciem [155]. Dodatkowo, istotnie większą śmiertelność wykazała grupa pacjentów z obecnym w klatce piersiowej żołądkiem, zależności takiej nie potwierdzono w przypadku przemieszczonej wątroby czy jelit. Druga praca nie potwierdziła tych doniesień, nie wykazano żadnej korelacji pomiędzy przeżyciem pacjentów z CDH, a analizowanymi parametrami [156].

W 2010 roku Shimano i wsp. przeanalizowali przedoperacyjne RTG klatki piersiowej 50 noworodków z CDH, dzieląc je na grupy w zależności od morfologii widzianego w tym badaniu upowietrzonego płuca po stronie wady. Opisałi je jako grupę, z płucem typu „apex” oraz typu „hilar”, w zależności czy widoczna tkanka płucna znajdowała się na wysokości szczytu czy wnęki płuca w klatce piersiowej. Wykazali istotną różnicę między wynikiem leczenia w obu tych grupach. Istotnie wyższą śmiertelność wykazała grupa typu „hilar” [157]. Nie są jednak dostępne dalsze tego typu doniesienia.

W 2017 roku ukazała się opublikowana przez Terui i wsp. analiza obejmująca zebrane w czasie pierwszych 24 godzin życia dane demograficzne, kliniczne oraz dane z wykonanego po urodzeniu RTG klatki piersiowej 348 urodzonych z CDH pacjentów. W pracy tej uwzględniono jedynie obecność lub brak upowietrznionej tanki płucnej po stronie wady, w wykonanym jeszcze przed operacją RTG klatki piersiowej. Wykazano, iż widoczne powietrzne, jednoimienne do ubytku przepony płuco koreluje z przeżyciem [158].

W dostępnym piśmiennictwie znalazłam jedynie dwie prace oceniające obraz płuc w CDH na zdjęciu RTG AP klatki piersiowej już po korekcji chirurgicznej wady. Są to jednak prace na niewielkim materiale, odpowiednio 39 i 25 pacjentów, dodatkowo z 1993 roku i 2000 roku [159,160]. Podobnych prac, opublikowanych w przeciągu ostatnich 20 lat brak jest w dostępnej literaturze. Cloutier i wsp. analizowali obraz obu płuc na RTG wykonanym w dobie po zabiegu operacyjnym, oceniając redukcję objętości każdego płuca jako równą 0, mniej niż 50% lub więcej niż 50%. Następnie, po zsumowaniu tych wartości, podzielili pacjentów na trzy grupy, o małym, średnim i dużym stopniu hipoplazji. Nie wykazano korelacji stopnia hipoplazji płuc ze śmiertelnością, stroną wady oraz obecnością worka przepukliny. Częściej, w przypadku grupy z największym stopniem hipoplazji płuc, obserwowano żołądek w obrębie klatki piersiowej, a ubytek w przeponie oceniono jako duży. Nie była to jednak istotna zależność [159]. Z kolei Dimitriou i wsp. w swej pracy ocenili obraz przed- i pooperacyjny płuc w RTG klatki piersiowej. Na początek przeprowadzili komputerową analizę, która wykazała istotną korelację powierzchni płuc obliczanej na podstawie przeglądowego RTG klatki piersiowej z wyliczoną komputerowo, na podstawie tego samego zdjęcia RTG, objętością płuc. Zauważono, iż korelacja ta była największa w przypadku RTG pooperacyjnego. Następnie, analizowano wyliczoną na podstawie RTG AP klatki piersiowej, powierzchnię obu płuc przed operacją oraz w dobie po operacji. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy przeżyciem, a powierzchnią płuc przed operacją, natomiast wykazano istotną korelację pomiędzy przeżyciem, a powierzchnią płuc ocenioną w RTG po operacji [160].

4.4 Wrodzona przepuklina przeponowa prawostronna

W około 15% przypadków wrodzona przepuklina przeponowa Bochdaleka występuje po stronie prawej [161]. Nitrofenowy model zwierzęcy sugeruje, iż prawostronna CDH może być, biorąc pod uwagę mechanizm jej powstawania, inną niż przepuklina lewostronna jednostką chorobową. Główną różnicą zaobserwowaną na modelu zwierzęcym jest późniejszy niż po stronie lewej czas wystąpienia zaburzeń w obrębie budowy przepony po stronie prawej, co według niektórych autorów może dawać w konsekwencji inny obraz tej wady [162,163].

Wiedza dotycząca prawostronnej wrodzonej przepukliny przeponowej jest jednak nadal ograniczona. Różnią się doniesienia na temat śmiertelności, współwystępowania dodatkowych wad wrodzonych czy samej diagnostyki prenatalnej. Wynika to najprawdopodobniej z jej rzadkiego występowania i braku wielośrodkowych, bogatych w materiał badań. Dane dotyczące CDH dex jako czynnika prognostycznego są niejednoznaczne, różne w zależności od ośrodka, a ponieważ zwykle liczebność badanych grup jest niewielka, to wyciągnięcie wniosków jest trudne.

Na przestrzeni ostatnich 20 lat opublikowano wiele prac opisujących i porównujących ze sobą obie postaci przepuklin przeponowych, tj. prawo- i lewostronną oraz ich wyniki leczenia. Jednak wiele z nich pozostaje ze sobą we wzajemnej sprzeczności. Biorąc pod uwagę przeżycie w grupie pacjentów z CDH dex, w zależności od ośrodka, ocenia się je na 44% nawet do 80% [61,161,163-166]. Losty i wsp. opublikowali doniesienie, w którym na materiale 301 noworodków z CDH (86%-CDH sin, 14%-CDH dex) nie wykazali istotnej różnicy w przeżyciu ani we współwystępowaniu dodatkowych wad wrodzonych, włącznie z wadami serca, pomiędzy obiema grupami [167]. Z kolei Fisher i wsp. na materiale 267 pacjentów (85% CDH sin, 15% CDH dex), Duess i wsp. na materiale 178 pacjentów (82% CDH sin, 18% CDH dex) oraz Burgos i wsp. na materiale 3754 pacjentów (84% CDH sin, 16% CDH dex) wykazali istotnie wyższą śmiertelność wśród pacjentów z CDH dex, nie potwierdziła tego jednak praca obejmująca 498 pacjentów (83% CDH sin, 17% CDH dex) autorstwa Beaumier i wsp. [166,168-170]. Co do współwystępowania wad dodatkowych w pracach Duess i wsp. oraz Beaumier i wsp. były one obecne istotnie częściej w grupie przepuklin prawostronnych, z kolei nie dowodzi tego publikacja Fishera i wsp. [168-170]. Wszystkie powyższe doniesienia potwierdzają statystycznie istotną mniejszą częstość rozpoznań prenatalnych CDH dex w porównaniu z CDH sin. Sugerują, iż wynika to z trudności ultrasonograficznej jaką stanowi jednakowa echogeniczność płuc i wątroby płodu w badaniu prenatalnym.

W cytowanych publikacjach podjęto również próbę oceny czy wielkość ubytku w przeponie różni się w zależności od strony wady oraz czy strona wystąpienia ubytku ma wpływ na przebieg stabilizacji okołoperacyjnej. Istotną różnicę w potrzebie użycia łąty do zaopatrzenia przepony wykazano w trzech pracach [166,168,170]. Tu, w przypadku przepukliny prawostronnej, ubytek częściej wymagał wszycia materiału sztucznego. W doniesieniu Burgosa i wsp. oraz Fishera i wsp. pacjenci z przepukliną prawostronną istotnie częściej wymagali włączenia ECMO do leczenia [166,168]. Różnic takich nie potwierdzili Dues i wsp. oraz Beaumier i wsp., u których czas wentylacji mechanicznej, stabilizacji krążeniowo-oddechowej i potrzeby włączenia ECMO nie różniły się w zależności od strony wady [169,170].

Jani i wsp. oraz De Koninck i wsp. udokumentowali w swoim materiale, dotyczącym przepukliny przeponowej prawostronnej, iż o/eLHR, podobnie jak w przypadku przepukliny lewostronnej, korelował z przeżyciem, natomiast punkt odcięcia dla postaci ciężkiej wynosił <45%, a nie jak w CDH sin <25% [61,163]. W 2018 roku Victoria i wsp. opublikowali doniesienie, w którym również wykazali, iż wartości ocenianych w przypadku przepukliny lewostronnej czynników ryzyka (o/e TFLV, o/eLHR, %LH) nie mają przełożenia na przepuklinę prawostronną. Według autorki, wada prawostronna wymaga określenia oddzielnych kryteriów jej ciężkości [171].

5. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

5.1 Założenia pracy

Wrodzona przepuklina przeponowa jest złożoną wadą polegającą na przemieszczeniu się narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej przez powstały w okresie prenatalnym ubytek w przeponie. Wraz z ubytkiem w przeponie wadzie tej towarzyszy różnego stopnia hipoplazji płuc. To właśnie hipoplazja płuc i w konsekwencji oporne na leczenie nadciśnienie płucne prowadzące do niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Aktualnie trwają dyskusje nad dwiema teoriami powodującymi tę kaskadę zdarzeń, wczesna teoria „ucisku” oraz nowsza, teoria „podwójnego uderzenia”. W pierwszej, hipoplazja płuc oceniana jest jako następstwo nieprawidłowego rozwoju płuc wynikającego z jego ucisku przez przemieszczone trzewia. Druga, traktuje hipoplazję jako przyczynę pierwotną, dotyczącą obu płuc, a ucisk spowodowany przemieszczonymi do klatki piersiowej narządami jamy brzusznej jest dodatkowym czynnikiem, nasilającym hipoplazję płuca po stronie ubytku przepony.

Ostatnie 30 lat było czasem ogromnego postępu wiedzy na temat etiologii, diagnostyki i leczenia wrodzonej przepukliny przeponowej. Pomimo tych zmian, postępowanie z pacjentem z wrodzoną przepukliną przeponową pozostaje ogromnym wyzwaniem ze względu na wciąż wysoką, sięgającą nawet 50% śmiertelność.

Przez ostatnie dekady główny nacisk i wysiłek kładzione były na identyfikację prenatalnych i postnatalnych czynników prognostycznych CDH, które pozwolą rozpoznać pacjentów o najpoważniejszym rokowaniu, spowodowanym najcięższą postacią hipoplazji płuc oraz tych, u których prognoza jest korzystna. Oceny takiej dokonuje się na każdym etapie leczenia.

Wiedza na temat rokowania i określenie czynników rokowniczych już w momencie prenatalnego rozpoznania wady pozawala na odpowiednią opiekę nad ciężarną i płodem, skierowanie ich do ośrodka trzeciej referencyjności celem przygotowania do leczenia, ale co najważniejsze decyduje o odpowiedniej kwalifikacji do interwencji prenatalnych w postaci fetoskopia okluzji tchawicy (FETO). Prenatalne czynniki rokownicze, mówiące o stopniu hipoplazji płuc, zostały dotychczas dobrze opisane i mają szerokie zastosowanie. Niestety, ich niekwestionowanym ograniczeniem jest nadal brak możliwości bezpośredniej oceny płuca po stronie wady. Metodyka badań prenatalnych bowiem opiera się na pośredniej ocenie płuca po stronie przepukliny na podstawie obrazu płuca po stronie przeciwnej. Z tego

powodu uzasadnione jest poszukiwanie bezpośrednich metod oceny płuca po stronie wady, bo to stopień jego hipoplazji odpowiada za stan ogólny i rokowanie pacjentów z CDH. Aktualnie uzyskanie takiego obrazu jest możliwe dopiero po urodzeniu. Dodatkowo, nadal około 15% noworodków rodzi się z wrodzoną przepukliną przeponową bez wcześniejszego jej rozpoznania w okresie prenatalnym. Stąd równie ważne jest opisanie czynników rokowniczych, które mogą być ocenione postnatalnie.

Czynniki prognostyczne określane po urodzeniu dają możliwość dokładnego zaplanowania leczenia pacjenta z CDH od pierwszych minut jego życia, rozszerzenia, ograniczenia lub modyfikacji terapii, a także określenia potrzeby zastosowania, poza standardowymi, inwazyjnych metod stabilizacji krążeniowo-oddechowej noworodka, takich jak ECMO. Poza parametrami klinicznymi: wentylacyjnymi i laboratoryjnymi, jedyną informację dotyczącą obrazu płuc u tych pacjentów możemy uzyskać na podstawie wykonywanych standardowo i obligatoryjnie, w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii zdjęć RTG klatki piersiowej przed i po leczeniu operacyjnym. Inna, szersza diagnostyka obrazowa jak TK czy MR nie jest możliwa. Jest to wynikiem ciężkiej niewydolności krążeniowo-oddechowej i niestabilności hemodynamicznej noworodków z CDH.

Badania RTG AP klatki piersiowej w wyżej opisanej sekwencji czasowej wykonywane są standardowo we wszystkich ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z CDH. Co ciekawe, w dostępnym piśmiennictwie znalazłam bardzo ubogą i niejednoznaczną informację na temat wykorzystania w okresie okołoperacyjnej stabilizacji hemodynamicznej noworodka obrazu RTG klatki piersiowej pacjentów leczonych z powodu CDH celem wiarygodnej oceny płuca po stronie wady oraz, na jej podstawie, możliwości rokowania co do przeżycia. Tym bardziej jest to zaskakujące, biorąc pod uwagę tak wielką wagę przywiązywaną do radiologicznego obrazu płuc płodu jako czynnika rokowniczego jeszcze w okresie prenatalnym i brak odpowiedniego odniesienia do obrazu radiologicznego płuc okresu postnatalnego. Dodatkowo brak jest analiz oceniających, które z poznanych czynników rokowniczych mają wpływ nie na samo przeżycie pacjentów, ale również stopień niedorozwoju płuc.

5.2 Cel pracy

Celem pracy jest odpowiedź na pytanie: czy widziany w RTG AP klatki piersiowej obraz płuca po stronie przepukliny bezpośrednio po urodzeniu i po korekcji wady u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową typu Bochdaleka może mieć znaczenie rokownicze. Również, które czynniki, poza pierwotną hipoplazją płuc, związane z jego uciskiem, mają wpływ na jego obraz.

Celem szczegółowym pracy jest zbadanie:

- czy obraz upowietrznionej tkanki płucnej po stronie przepukliny, w wykonanym tuż po urodzeniu RTG AP klatki piersiowej jest czynnikiem prognostycznym?

- czy obraz płuca jednoimiennego, w wykonanym bezpośrednio po korekcji przepukliny przeponowej RTG AP klatki piersiowej jest czynnikiem prognostycznym?

- czy zachodzi związek między obrazem płuca jednoimiennego do wady na wykonanym po korekcji przepukliny przeponowej RTG AP klatki piersiowej, a wielkością ubytku przepony, obecnością worka przepuklinowego, stroną przepukliny, przemieszczeniem wątroby do klatki piersiowej, czasem stabilizacji krążeniowo-oddechowej przed operacją i wentylacji mechanicznej po operacji?

6. MATERIAŁ I STOSOWANA METODYKA PRACY

6.1 Materiał

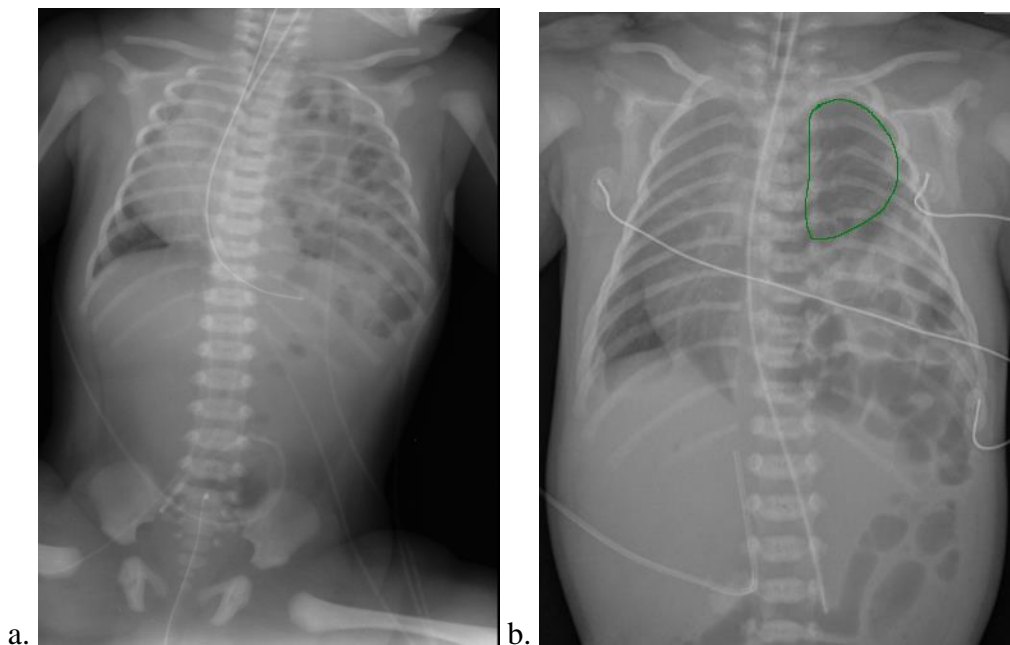
Materiał obejmuje 142 noworodki leczone w latach 2007-2019 przez zespół Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej oraz Kliniki Chirurgii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu wrodzonej przepukliny przeponowej typu Bochdaleka. Do analizy zakwalifikowano pacjentów, u których wadę wykryto prenatalnie lub tuż po urodzeniu. Z badania wyłączono pacjentów z wadą stwierdzoną po okresie noworodkowym, tj. powyżej 28 doby życia oraz pacjentów po procedurze FETO. Za punkt końcowy przyjęto zgon pacjenta lub wypis ze szpitala. Część pacjentów urodziła się w Klinice Położnictwa Dziecięcego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, część została do niego przetransportowana z innych Klinik i Oddziałów Położniczych w Polsce. Wszyscy pacjenci przeszli okołoperacyjną stabilizację krążeniowo-oddechową w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, według przyjętego tam jednolitego standardu postępowania z pacjentami z CDH. Obejmowało ono intubację noworodka tuż po urodzeniu, ocenę gazometrii, nadciśnienia płucnego na podstawie saturacji krwi przed- i zaprzewodowej oraz ECHO, wentylację mechaniczną niskimi ciśnieniami (konwencjonalną lub wysokiej częstotliwości), stosowanie amin katecholowych, iNO, sildenafilu i innych leków wazoaktywnych według potrzeby i schematu postępowania, płynoterapię i antybiotykoterapię. Każdy pacjent miał standardowo, w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii Dzieci (OITD), wykonany w pierwszych godzinach życia przyłóżkowy RTG AP klatki piersiowej i brzucha. Po uzyskaniu stabilizacji krążeniowo-oddechowej, pacjenci kwalifikowani byli do leczenia chirurgicznego. Zabieg operacyjny, w przypadku wszystkich pacjentów, przeprowadzony był według przyjętych przez zespół chirurgiczny, jednolitych standardów. Każdy pacjent przeszedł laparotomię. W trakcie śródoperacyjnej oceny wielkości ubytku przepony, mały (typ A, B) był zaopatrywany pierwotnie szwami pojedynczymi, duży (typ C, D) z wszyciem łąty Gore-Tex dwoma szwami półciągłymi. Powłoki jamy brzusznej zamykane były pierwotnie, a w przypadku cech ciasnoty wewnątrzbrzusznej, objawiającej się przede wszystkim śródoperacyjnie zaburzeniami powrotu żylnego, w powłoki jamy brzusznej wszywano worek SILO lub łątę Gore-Tex. Standardowo pozostawiano drenaż czynny w opłucnej po stronie operowanej. Po operacji, nie później niż godzinę od jej zakończenia, obligatoryjnie wykonywano RTG ap klatki piersiowej. Po zabiegu operacyjnym prowadzono dalszą stabilizację krążeniowo-oddechową w warunkach OITD.

6.2 Metodyka pracy

Retrospektywnie, u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową analizowano obraz płuca jednoimiennego do wady w RTG klatki piersiowej w projekcji AP wykonanym w pierwszych 6 godzinach po urodzeniu oraz bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, nie później niż godzinę po jego zakończeniu.

Obraz radiologiczny płuc i dane pacjentów poddano analizie retrospektywnej, która objęła:

1. Ocenę obecności upowietrzonego płuca po stronie CDH w pierwszym po urodzeniu RTG klatki piersiowej w projekcji AP (Ryc.1) i określenie jego wartości rokowniczej pomiędzy grupą pacjentów, która zmarła, a grupą, w której pacjenci przeżyli.

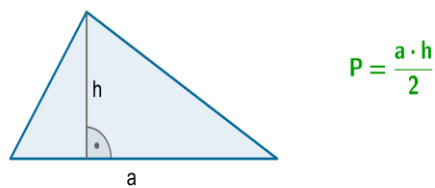


Ryc.1. Wrodzona przepuklina przeponowa lewostronna na RTG AP wykonanym tuż po urodzeniu. Brak upowietrzonej tkanki płucnej po stronie wady (a), obecna upowietrzona tkanka płucna po stronie wady (b).

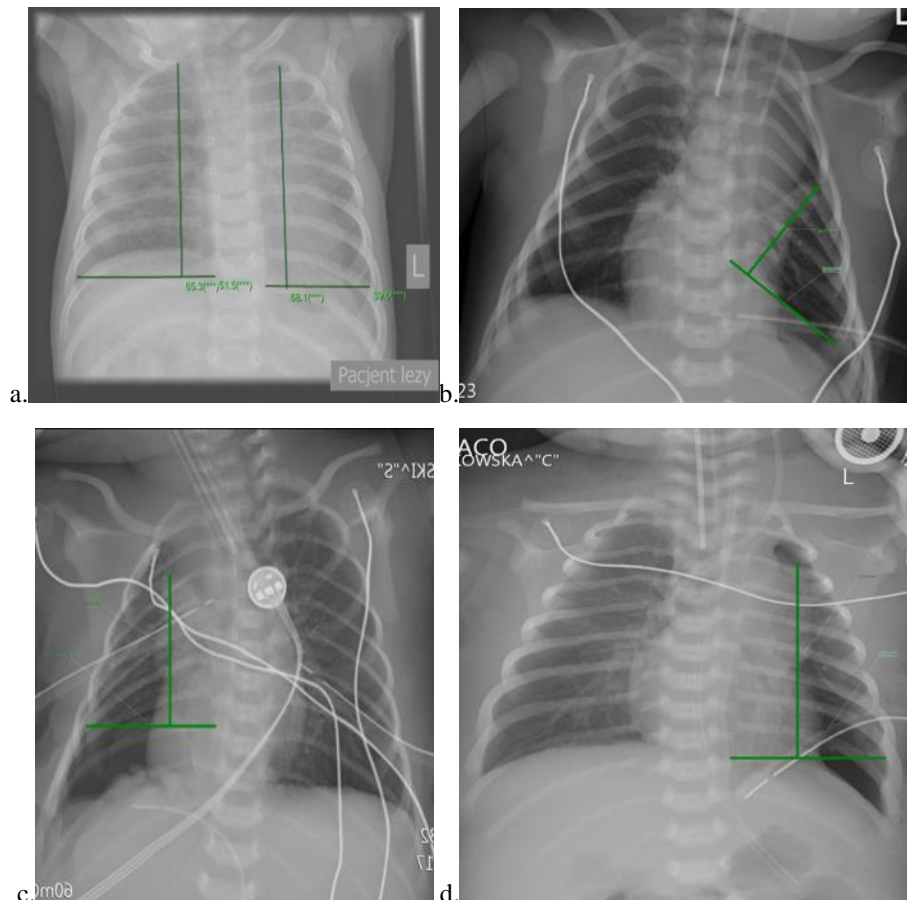
2. Pomiar powierzchni płuca oraz powierzchni połowy klatki piersiowej po stronie przepukliny przeponowej w wykonanym bezpośrednio po zabiegu operacyjnym RTG klatki piersiowej w projekcji AP, a następnie na jego podstawie wyznaczenie współczynnika powierzchni płuca (WPP), który określa stosunek należnej powierzchni, jaką powinno zajmować płuco w klatce piersiowej po stronie wady.

Przedział WPP 0-1.

- a. Powierzchnię połowy klatki piersiowej oraz powierzchnię płuca obliczono ze wzoru na pole powierzchni trójkąta (Ryc.2,3).

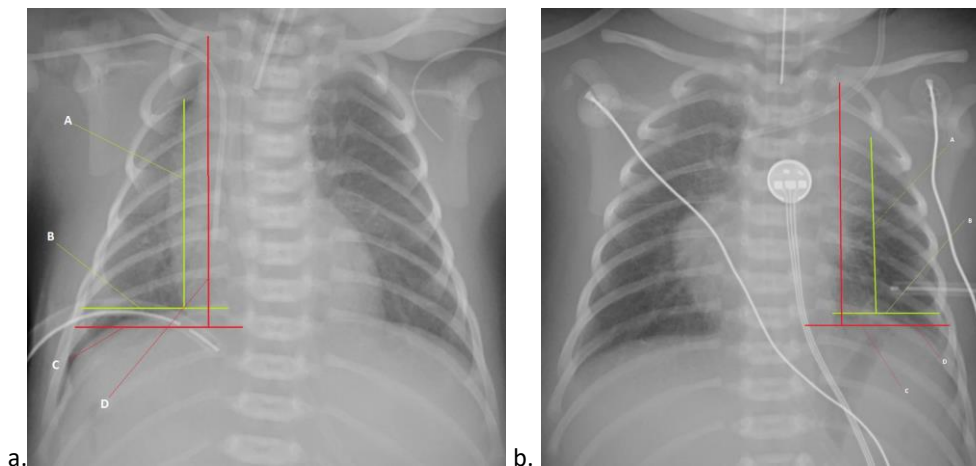


Ryc.2. Wzór na pole powierzchni trójkąta.



Ryc.3. Zielone linie pokazują metodę wyliczania pola powierzchni połowy klatki piersiowej po stronie prawej i lewej (a) oraz pola powierzchni płuca po operacji CDH po stronie wady (b-d).

- b. WPP obliczono jako stosunek pola powierzchni płuca ($P_{\text{płuca}}$) do pola powierzchni połowy klatki piersiowej (P_{klp}) po stronie wady, tj. $WPP = P_{\text{płuca}}/P_{\text{klp}}$ (Ryc.4)



Ryc.4. Metoda wyliczania WPP na podstawie RTG AP pooperacyjnego u pacjenta z CDH po stronie prawej (a) oraz lewej (b). Linie czerwone – wymiary połowy klatki piersiowej po stronie wady, linie żółte – wymiary płuca po stronie wady.

- c. Pomiar powierzchni płuc i klatki piersiowej zostały wykonane przez jednego lekarza radiologa z Zakładu Radiologii Pediatrycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, który nie znał wyników leczenia analizowanych pacjentów.
3. Porównanie wartości WPP u noworodków, które zmarły po zabiegu operacyjnym z grupą pacjentów, która przeżyła.
 4. Analizę czynników wpływających bezpośrednio na mechaniczny ucisk płuca przez przemieszczone trzewia, tj. wielkość ubytku w przeponie, rodzaj CDH (z workiem przepukliny lub bez worka), stronę wystąpienia ubytku w przeponie (lewa czy prawa), obecność płata wątroby w klatce piersiowej po stronie CDH i ich wpływ na obraz płuca w okresie pooperacyjnym – wpływ na WPP.
 5. Analizę okresu stabilizacji okołoperacyjnej noworodków z CDH i jego korelacji z obrazem płuca po operacji (WPP).
 6. Zbadanie czy WPP może być czynnikiem rokowniczym przeżycia i dla jakich jego wartości oraz czy może być czynnikiem prognostycznym wczesnego okresu pooperacyjnego.

Wszystkie analizowane parametry poddano analizie statystycznej.

6.2.1. Metody statystyczne

Do analizy statystycznej wykorzystany został program STATISTICA 10.0 firmy Statsoft Polska.

Dla zmiennych na skalach ilościowych wyznaczono średnią, medianę, kwartyle, odchylenie standardowe oraz podano wartości minimalną i maksymalną. Zmienne jakościowe opisano poprzez podanie częstości występowania danej kategorii w próbie. Normalność rozkładów badano przy pomocy testu Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji weryfikowano testem Levene'a. Do weryfikacji hipotez statystycznych wykorzystano następujące testy: test t (Studenta) dla zmiennych niezależnych, test Cochran-Coxa, test U Manna-Whitneya, jednoczynnikową analizę wariancji oraz test chi-kwadrat. W celu określenia wartości diagnostycznej zmiennej WPP w przewidywaniu przeżycia posłużono się krzywą ROC wraz z wyznaczeniem optymalnego punktu odcięcia.

Założono poziom istotności $\alpha=0,05$. Za istotne statystycznie uznawano wyniki, gdy wyliczone prawdopodobieństwo testowe p spełniało nierówność $p<0,05$.

7. WYNIKI

7.1 Charakterystyka badanej grupy

Grupa badana obejmuje 142 noworodki z wrodzoną przepukliną przeponową typu Bochdaleka.

- 68 noworodków płci żeńskiej i 74 noworodki płci męskiej
- Wiek ciążowy wynosił od 29 do 41 tygodni ciąży; średnia 37 tygodni.
- Masa ciała urodzeniowa wynosiła od 1200g do 4100g; średnia 2886g.
- Noworodki oceniono w pierwszej minucie życia wg skali Apgar na 1 do 10 pkt; średnia 6 pkt.
 - Stan ogólny dobry (10-7 pkt) u 64 pacjentów (45%)
 - Stan ogólny średni (6-4 pkt) u 60 pacjentów (42%)
 - Stan ogólny ciężki, zamartwica (3-1 pkt) u 18 pacjentów (13%)
- U 121 noworodków CDH występowała po stronie lewej (85%), u 21 po stronie prawej (15%)
- W przypadku 123 noworodków (86,6%) wadę zdiagnozowano prenatalnie, u 19 noworodków (13,4%) dopiero po urodzeniu.
- U 71 (50%) pacjentów oceniono prenatalnie LHR między 22 a 28 Hbd, wynosił od 0.4 do 2.9; średnia 1.3
 - U 37 pacjentów LHR >1.4 (52,1%)
 - U 25 pacjentów LHR 1-1.4 (35,2%)
 - U 9 pacjentów LHR <1 (12,7%)
- Liczba zgonów w grupie badanej to 49 (34,5%), przeżyło 93 pacjentów (65,5%).
 - 32 zgony przed operacją (22,5%)
 - 17 zgonów po operacji (11,9%)
- U 29 pacjentów współistniały poza CDH wady dodatkowe (20,4%)
 - U 11 pacjentów (7,7%) występowało wielowadzie w postaci zespołów genetycznych – wszyscy ci pacjenci zmarli przed operacją
- Z grupy badanej operowano 110 noworodków (74,5%)
 - U 28 stwierdzono obecność worka przepukliny (25%)
 - U 73 ubytek przepony był duży (C, D wg. klasyfikacji CDHSG) i wymagał zaopatrzenia łąką (66,3%)
 - U 48 stwierdzono obecność wątroby w obrębie klatki piersiowej (43,6%)

7.2 Porównanie i ocena obecności upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady w RTG AP klatki piersiowej wykonanym tuż po urodzeniu w grupie pacjentów CDH, którzy przeżyli z grupą, w której pacjenci zmarli.

Porównano badania RTG AP klatki piersiowej 142 pacjentów z CDH wykonane tuż po urodzeniu. Oceniono je pod kątem obecności (tak lub nie) upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady. U 5 pacjentów na zdjęciach RTG obraz płuca po stronie wady był niejednoznaczny, z tego powodu badania te wykluczono z analizy. Następnie wyniki porównano pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli (n=89) oraz grupą pacjentów, którzy zmarli (n=48) (Tab.3).

Obecność upowietrznionego płuca po stronie wady	Grupa pacjentów, którzy przeżyli n=89	Grupa pacjentów, którzy zmarli n=48	p
TAK	62 (69,99%)	12 (25%)	p=0,0000
NIE	27 (30,34%)	36 (75%)	

Tab.3. Porównanie widoczności upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady w RTG AP klatki piersiowej wykonanym tuż po urodzeniu w grupie pacjentów CDH, którzy przeżyli z grupą, w której pacjenci zmarli.

Wykazano istotną statystycznie różnicę obecności upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady na wykonanym po urodzeniu RTG klatki piersiowej w projekcji AP pomiędzy pacjentami, którzy przeżyli i tymi, którzy zmarli (p=0,0000).

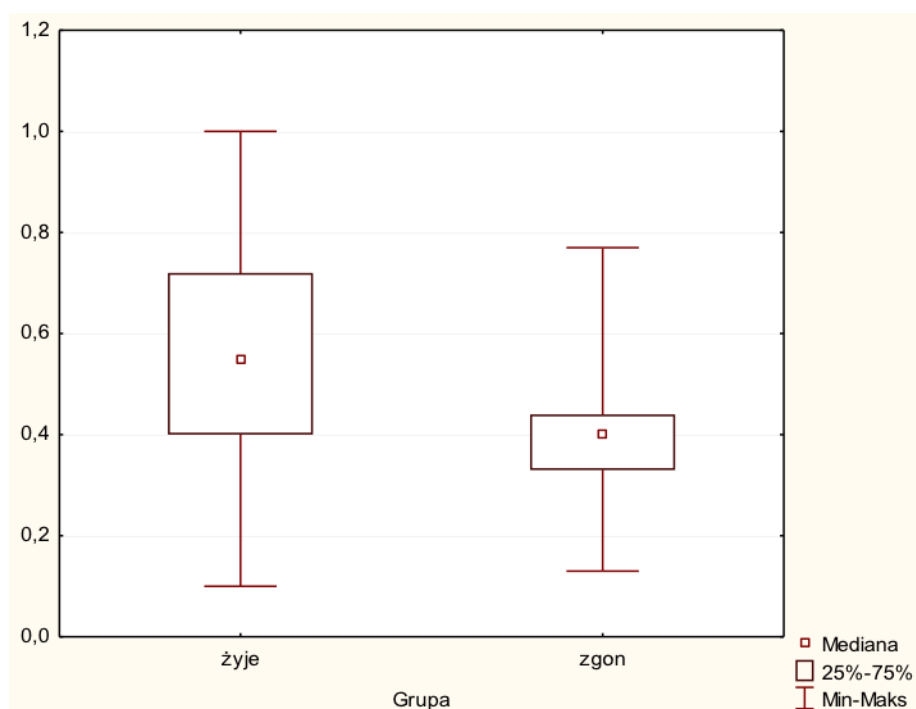
7.3 Ocena WPP jako czynnika rokowniczego w okresie pooperacyjnym.

7.3.1 Porównanie WPP między grupą pacjentów, którzy przeżyli z grupą pacjentów, którzy zmarli.

WPP obliczono z wcześniej opisanego wzoru, na podstawie wykonanego po operacji CDH RTG AP klatki piersiowej. Ocena obejmuje grupę pacjentów operowanych, n=110. Wyniki uzyskanego WPP porównano pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli i tymi, którzy zmarli (Tab.4) (Ryc.5).

WPP							
	n	Średnia	Med.	Min.	Max.	Odchyl. standard.	p
Grupa pacjentów, którzy przeżyli	93	0,57	0,55	0,10	1	0,23	0,0020
Grupa pacjentów, którzy zmarli	17	0,40	0,40	0,13	0,77	0,14	

Tab.4. Porównanie wyników WPP pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli i tymi, którzy zmarli.

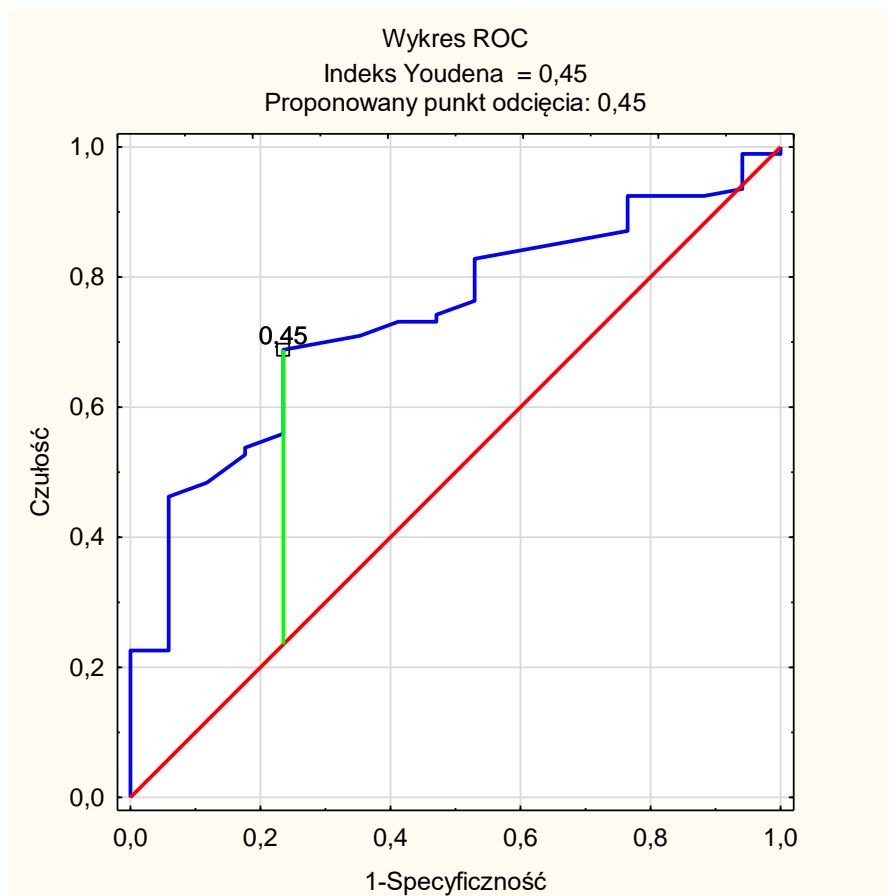


Ryc.5. Porównanie wyników WPP pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli (żyje) i tymi którzy zmarli (zgon).

Wraz ze wzrostem WPP rosną szanse na przeżycie pacjenta z CDH. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartością WPP pomiędzy grupą pacjentów, którzy przeżyli i tymi, którzy zmarli ($p=0,0020$). Istotnie wyższy współczynnik WPP mieli pacjenci, którzy przeżyli.

7.3.2 Wyznaczenie dla WPP wartości, która najlepiej określi szansę przeżycia lub ryzyko zgonu w okresie pooperacyjnym.

Wyznaczono krzywą ROC (ang. Receiver Operating Characteristic), aby dokonać wyboru optymalnego punktu odcięcia WPP. Następnie wyznaczono pole pod krzywą ROC, tj. AUC (ang. Area Under Curve) jako miarę dobroci i trafności przyjętego modelu. Określono również indeks Youdena, który odnosi się bezpośrednio do czułości i swoistości i określa optymalny punkt przecięcia (Ryc.6).



Ryc.6. Wykres ROC oraz Indeks Youdena.

Wyznaczono optymalny punkt odcięcia dla wartości WPP=0,45 przy parametrach czułości 68,8% i specyficzności 76,5%. Analiza krzywej ROC wyznaczonej dla zmiennej WPP wskazuje, iż ma ona umiarkowaną wartość diagnostyczną w przewidywaniu wystąpienia przeżycia i zgonu. Pole powierzchni pod krzywą ROC wyniosło AUC=0,737. Wynik testu wskazuje, iż zastosowana klasyfikacja była lepsza niż losowy podział obiektów do dwóch klas ($p < 0,001$). Indeks Youdena wyniósł 0,45.

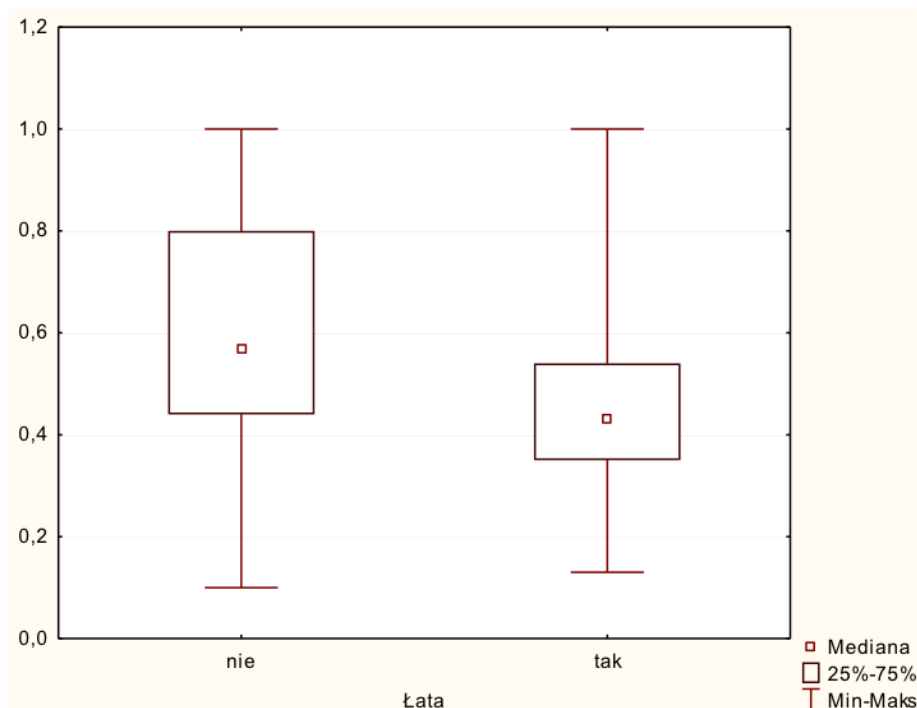
7.4 Analiza czynników wpływających bezpośrednio na mechaniczny ucisk płuca przez przemieszczone trzewia.

7.4.1 Porównanie wartości WPP w zależności od wielkości ubytku przepony.

Porównano wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH (n=110) z grupy z dużym ubytkiem przepony (n=37), rozumianym jako wymagający zaopatrzenia łątą, z grupą pacjentów z ubytkiem małym (n=73), rozumianym jako możliwy do zaopatrzenia (zaszcycia) pierwotnego przepony (Tab.5) (Ryc.7).

WPP							
	n	Średnia	Med.	Min.	Max.	Odchyl. standard.	p
Grupa z ubytkiem małym (bez łąty)	73	0,59	0,57	0,10	1	0,24	0,0021
Grupa z ubytkiem dużym (z łątą)	37	0,45	0,43	0,13	1	0,16	

Tab.5. Porównanie wartości WPP u pacjentów z małym i dużym ubytkiem przepony.



Ryc.7. Porównanie wartości WPP u pacjentów z małym (łąta nie) i dużym (łąta tak) ubytkiem przepony.

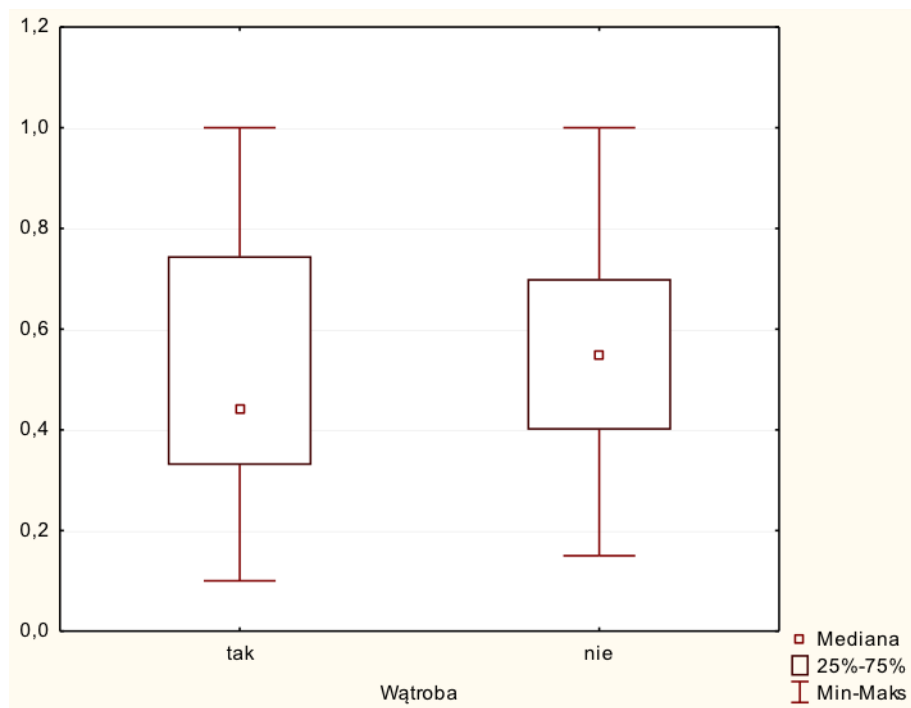
Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartością WPP pomiędzy grupą pacjentów, którzy wymagali zaopatrzenia ubytku przepony łąką i tymi, u których ubytek zaszyto pierwotnie ($p=0,0021$). Istotnie wyższy współczynnik WPP mieli pacjenci z małym ubytkiem przepony.

7.4.2 Porównanie wartości WPP w zależności od obecności fragmentu wątroby w klatce piersiowej po stronie wady.

Porównano wartości WPP u wszystkich pacjentów operowanych z powodu CDH ($n=110$) z grupy z obecnym w klatce piersiowej fragmentem wątroby po stronie wady ($n=48$), z grupą pacjentów bez przemieszczonego do klatki piersiowej fragmentu wątroby ($n=62$) (Tab.6) (Ryc.8).

WPP							
	n	Średnia	Med.	Min.	Max.	Odchyl. standard.	p
Grupa z przemieszczoną do klatki piersiowej wątrobą	48	0,52	0,44	0,10	1	0,25	0,2088
Grupa bez przemieszczonej do klatki piersiowej wątroby	62	0,56	0,55	0,15	1	0,20	

Tab.6. Porównanie wartości WPP u pacjentów z przemieszczoną do klatki piersiowej wątrobą oraz bez wątroby w klatce piersiowej.



Ryc.8. Porównanie wartości WPP u pacjentów z przemieszczoną do klatki piersiowej wątrobą (wątroba tak) oraz bez wątroby w klatce piersiowej (wątroba nie).

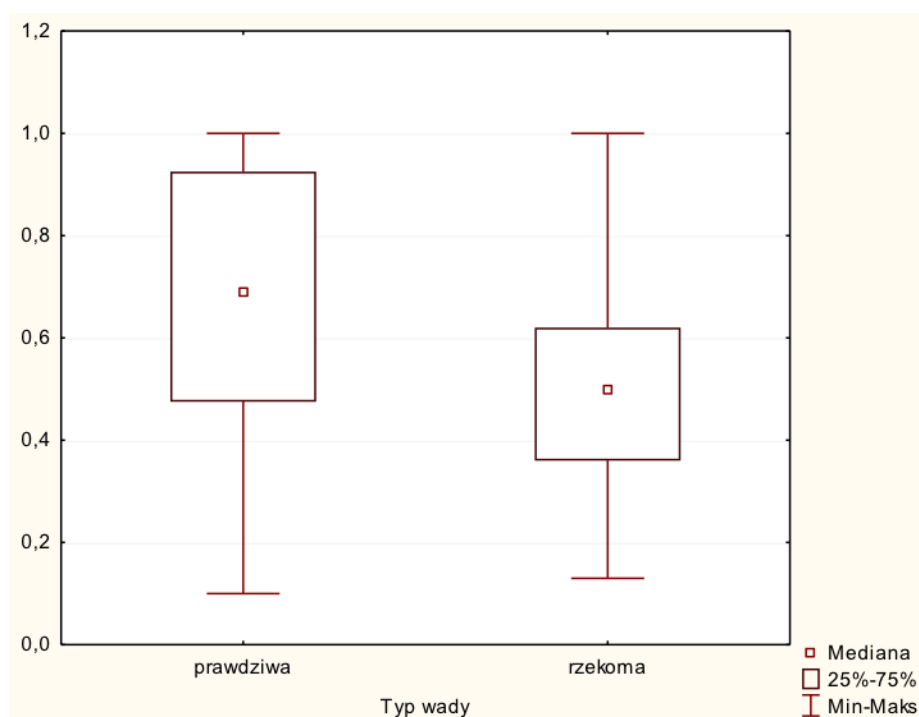
Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów CDH z i bez przemieszczonej wątroby do klatki piersiowej po stronie wady ($p=0,2088$).

7.4.3 Porównanie wartości WPP w zależności od obecności worka przepukliny po stronie wady.

Porównano wartości WPP u wszystkich pacjentów operowanych z powodu CDH ($n=110$) z grupy z obecnym workiem przepukliny po stronie wady ($n=28$), z grupą pacjentów bez obecnego worka przepukliny ($n=82$) (Tab.7) (Ryc.9).

WPP							
	n	Średnia	Med.	Min.	Max.	Odchyl. standard.	p
Grupa z workiem przepukliny (CDH prawdziwa)	28	0,66	0,69	0,10	1	0,25	0,0026
Grupa bez worka przepukliny (CDH rzekoma)	82	0,50	0,50	0,13	1	0,20	

Tab.7. Porównanie wartości WPP u pacjentów z obecnym workiem oraz bez worka przepukliny.



Ryc.9. Porównanie wartości WPP u pacjentów z obecnym workiem (typ wady prawdziwa) oraz bez worka przepukliny (typ wady rzekoma).

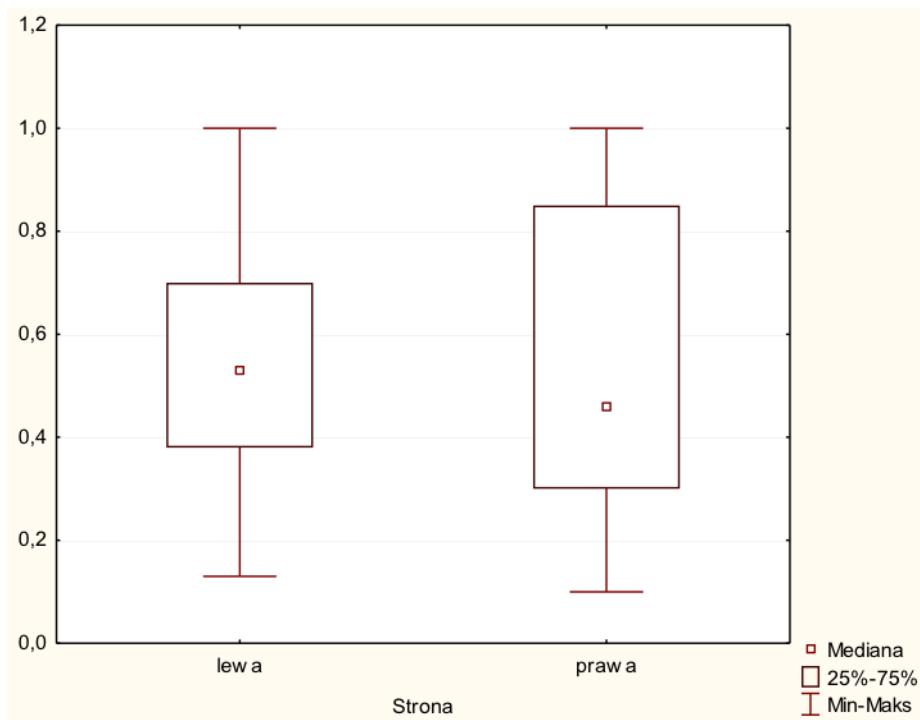
Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartością WPP pomiędzy grupą pacjentów, u których śródoperacyjnie stwierdzono worek przepukliny a tymi, u których worek przepukliny nie był obecny ($p=0,0026$). Istotnie wyższy współczynnik WPP mieli pacjenci z obecnym workiem przepukliny przeponowej, tzw. przepukliną prawdziwą.

7.4.4 Porównanie wartości WPP w zależności od strony wystąpienia wady.

Porównano wartości WPP u wszystkich pacjentów operowanych z powodu CDH (n=110) z grupy z CDH prawostronną (n=15) z grupą pacjentów z CDH lewostronną (n=95) (Tab.8) (Ryc.10).

WPP							
	n	Średnia	Med.	Min.	Max.	Odchyl. standard.	p
Grupa z CDH dex	15	0,53	0,46	0,10	1	0,28	0,5921
Grupa z CDH sin	95	0,55	0,53	0,13	1	0,21	

Tab.8. Porównanie wartości WPP w zależności od strony wady, CDH dex (prawostronna), CDH sin (lewostronna).



Ryc.10. Porównanie wartości WPP u pacjentów CDH w zależności od strony wystąpienia wady.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami WPP pomiędzy grupą pacjentów z wadą po stronie prawej i po stronie lewej (p=0,5921).

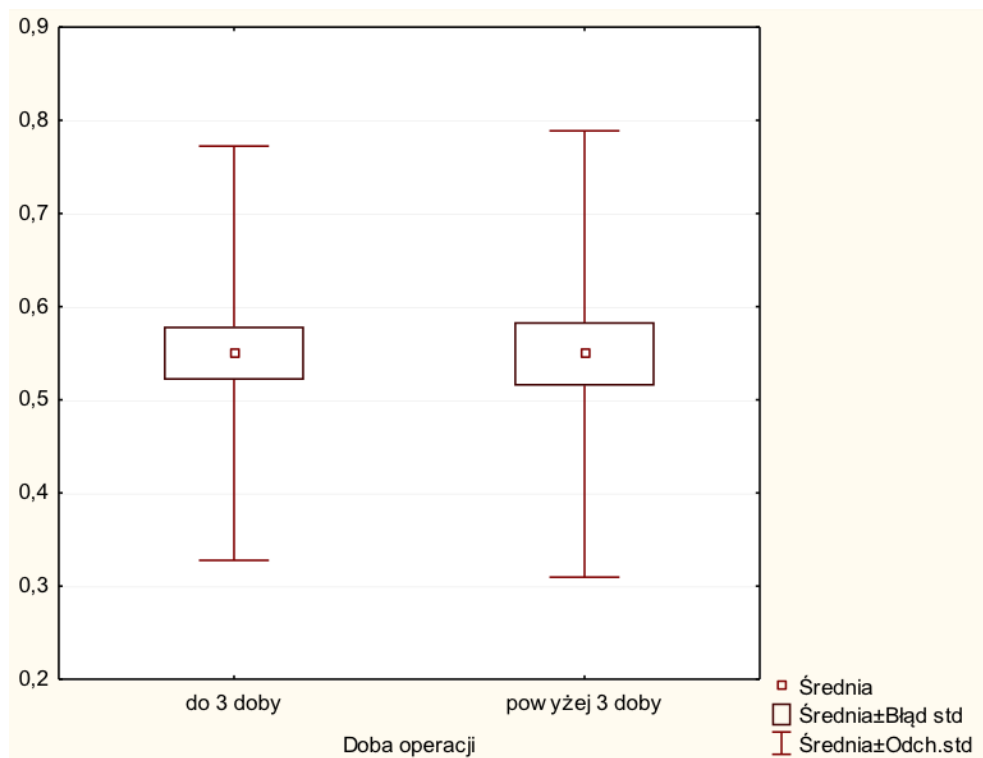
7.5. Analiza wpływu WPP na okres okołoperacyjny, tj. czas stabilizacji krążeniowo-oddechowej przed i po operacji.

7.5.1 Porównanie wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH w zależności od czasu stabilizacji przedoperacyjnej, tj. momentu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.

Porównano wartości WPP u pacjentów, u których osiągnięto stabilizację krążeniowo-oddechową pozwalającą na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego CDH do trzeciej doby życia (w pierwszych 72 godzinach życia) (n=60) z grupą pacjentów, u których stabilizacja trwała dłużej niż trzy doby oraz później niż po 72 godzinach życia możliwy był zabieg operacyjny (n=49). U jednego z pacjentów dane nie były pełne, tego pacjenta wykluczono z analizy. W sumie przeanalizowano dane 109 pacjentów (Tab.9) (Ryc.11).

WPP				
	n	Średnia	Odchyl. standard.	p
Grupa operowana do 3 doby życia	60	0,55	0,22	0,9853
Grupa operowana po 3 dobie życia	49	0,54	0,23	

Tab.9. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu operacji, tj. do 3 doby życia i po 3 dobie życia.



Ryc.11. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu operacji, tj. do 3 doby życia i po 3 dobie życia.

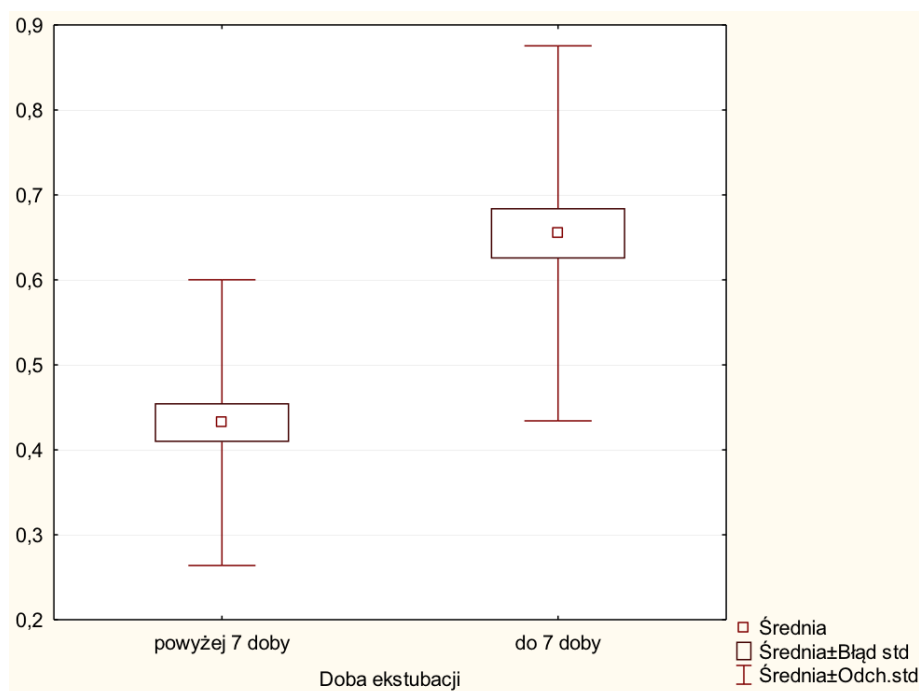
Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami WPP pomiędzy grupą pacjentów operowanych do trzeciej doby życia i po trzeciej dobie życia ($p=0,9853$).

7.5.2 Porównanie wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH w zależności od czasu stabilizacji pooperacyjnej, tj. ekstubacji.

Porównano wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH, u których osiągnięto pooperacyjną stabilizację krążeniowo-oddechową umożliwiającą ekstubację do 7 doby po leczeniu operacyjnym ($n=55$) z grupą pacjentów, u których stabilizacja ta trwała dłużej, a ekstubacja była możliwa po 7 dobie po operacji ($n=37$) lub stabilizacja nie była możliwa do osiągnięcia i doszło do zgonu pacjenta ($n=17$). Z analizy wykluczono jednego pacjenta, którego dane nie były pełne. W sumie analiza objęła 109 pacjentów (Tab.10) (Ryc.12).

WPP				
	n	Średnia	Odchyl. standard.	p
Grupa pacjentów ekstubowanych do 7 doby po operacji	55	0,65	0,22	0,0000
Grupa pacjentów ekstubowanych po 7 dobie po operacji oraz pacjentów, którzy zmarli przed ekstubacją	54	0,43	0,16	

Tab.10. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu ekstubacji po zabiegu operacyjnym, tj. do 7 doby i po 7 dobie po operacji, włącznie z pacjentami, którzy zmarli przed ekstubacją.



Ryc.12. Porównanie wartości WPP w zależności od czasu ekstubacji po zabiegu operacyjnym, tj. do 7 doby i po 7 dobie po operacji, włącznie z pacjentami, którzy zmarli przed ekstubacją.

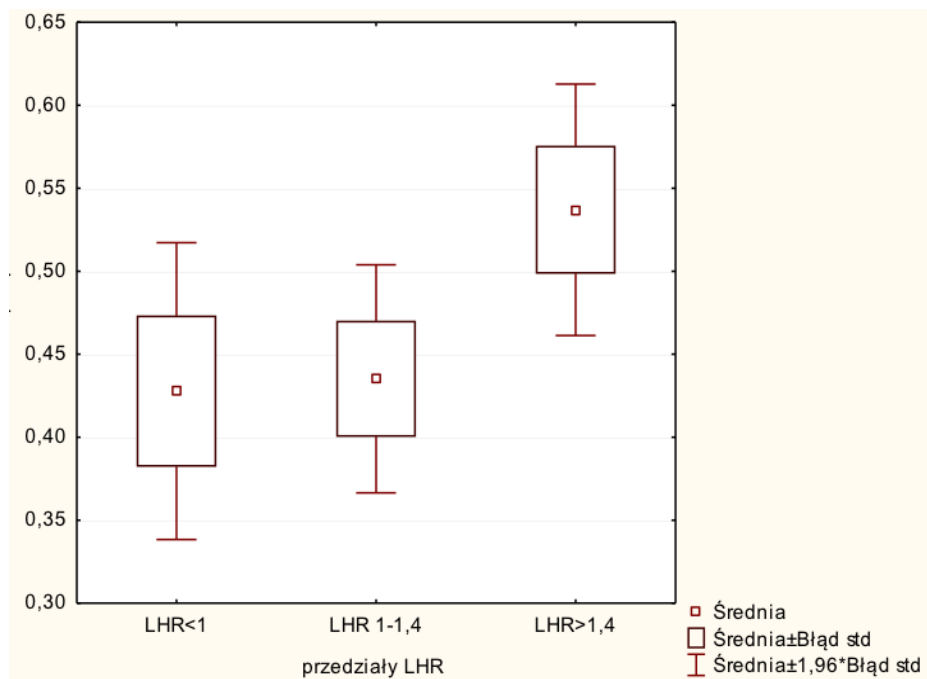
Wykazano istotną statystycznie różnicę wartości WPP między pacjentami operowanymi z powodu CDH, u których osiągnięto pooperacyjną stabilizację krążeniowo-oddechową umożliwiającą ekstubację do 7 doby po leczeniu operacyjnym, a grupą pacjentów, u których stabilizacja ta trwała dłużej, a ekstubacja była możliwa po 7 dobie po operacji, lub nie była możliwa i zakończyła się zgonem pacjenta ($p=0,0000$). Wartość WPP była istotnie wyższa u pacjentów, których stabilizacja pooperacyjna trwała krócej.

7.6 Analiza korelacji LHR z WPP

Porównano wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów z CDH w zależności od pomiaru LHR w okresie prenatalnym. Do analizy włączono pacjentów, u których LHR wyliczono między 22 a 28 Hbd. Z analizy wykluczono pacjentów, u których LHR wyliczono poza tym okresem ciąży, oraz u których brak było informacji na temat pomiaru LHR. Łącznie analiza objęła 71 pacjentów. Pacjentów tych podzielono na trzy grupy w zależności od wyniku LHR, tj. $LHR < 1$, $LHR 1-1.4$, $LHR > 1.4$ (Tab.11) (Ryc.13).

WPP				
	n	Średnia	Odchyl. standard.	p
LHR<1	9	0,42	0,13	0,1119
LHR 1-1.4	25	0,43	0,17	
LHR>1.4	37	0,53	0,23	

Tab.11. Porównanie wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów z CDH w zależności od pomiaru LHR.



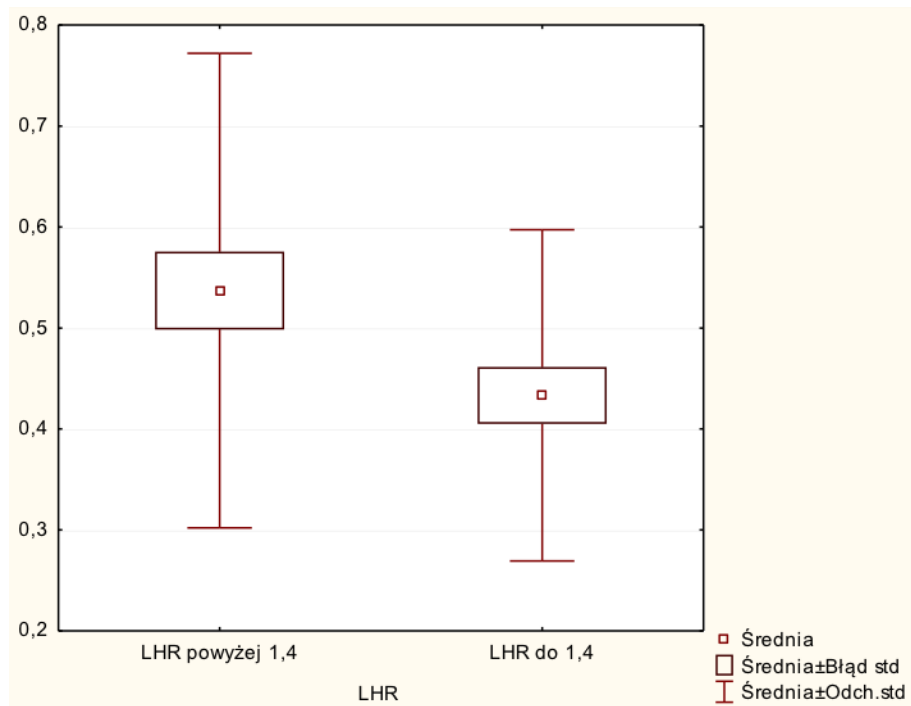
Ryc.13. Porównanie wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów z CDH w zależności od pomiaru LHR.

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy wartościami WPP w zależności od wyniku pomiaru LHR w grupach LHR < 1, LHR 1-1.4, LHR > 1.4 ($p=0,1119$).

Patrząc na wykres, widoczna jest różnica pomiędzy wartościami WPP u pacjentów z LHR poniżej i powyżej 1.4. Przeanalizowano wartości WPP dla dwóch grup pacjentów, gdzie graniczną wartością jest LHR 1.4 (Tab.12) (Ryc.14).

WPP				
	n	Średnia	Odchyl. standard.	p
LHR ≤ 1.4	34	0,43	0,16	0,0358
LHR > 1.4	37	0,53	0,23	

Tab.12. Porównanie wartości WPP w grupie pacjentów z LHR ≤ 1.4 i LHR > 1.4.



Ryc.14. Porównanie wartości WPP w grupie pacjentów z $LHR \leq 1.4$ i $LHR > 1.4$.

Wykazano istotną różnicę wartości WPP u pacjentów z LHR wyższym niż 1.4 ($p=0,0358$).

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Analizowaną grupę stanowiły 142 noworodki z wrodzoną przepukliną przeponową typu Bochdaleka. Większość z nich stanowili chłopcy. Średni wiek ciążowy w momencie urodzenia wynosił 37 tygodni, średnia masa ciała 2886g. Stan ogólny 87% noworodków po urodzeniu został oceniony jako dobry lub średni według skali Apgar, 13% urodziło się w zamartwicy. U 85% pacjentów ubytek w przeponie występował po stronie lewej, nie było przypadku całkowitego obustronnego braku przepony. U połowy pacjentów prenatalnie oceniono LHR, jego średnia wartość wyniosła 1.3. W badanej grupie zmarło 34,5% pacjentów, z czego prawie $\frac{3}{4}$ to zgony przed leczeniem operacyjnym. W 20% przypadków współistniały poza CDH wady dodatkowe, u prawie 8% zespoły genetyczne będące wadami letalnymi prowadzącymi do śmierci jeszcze przed operacją. Z grupy badanej operowano 74,5% noworodków, u $\frac{1}{4}$ stwierdzono przepuklinę z obecnym workiem, tzw. prawdziwą, u 43,6% w obrębie przepukliny przemieszczony był fragment wątroby. Ponad $\frac{2}{3}$ pacjentów wymagało zaopatrzenia ubytku przepony łąką.

Analiza obrazu RTG AP klatki piersiowej wykonanego tuż po urodzeniu wykazała istotną statystycznie różnicę w obecności upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady, pomiędzy grupą pacjentów, która przeżyła – tu istotnie częściej płuco było widoczne w badaniu, a grupą, gdzie pacjenci zmarli. W grupie pacjentów, którzy przeżyli również istotnie większe było płuco po stronie wady oceniane w pierwszym po operacji RTG AP klatki piersiowej na podstawie obliczonego WPP. Wykazano, iż WPP o wartości 0,45 może mieć diagnostyczną wartość jako punkt odcięcia prognozowanego przeżycia lub zgonu (czym większy WPP tym szansa na dobre rokowanie większa).

Analiza czynników wpływających na wartość WPP, a więc obraz płuca po stronie wady, wykazała istotną statystycznie zależność wartości WPP od wielkości ubytku w przeponie oraz obecności worka przepukliny. W grupie pacjentów, u których zaopatrzenie przepony wymagało użycia łąty, a więc duży rozmiar ubytku nie pozwalał na jej pierwotne zaszywanie, WPP, a tym samym wielkość płuca była istotnie mniejsza w porównaniu z grupą pacjentów z małym ubytkiem. Również istotnie mniejsze były wartości WPP u pacjentów z przepukliną rzekomą, a więc z nieobecnym workiem przepukliny.

Zależności WPP nie wykazano w stosunku do obecności przemieszczonego do klatki piersiowej fragmentu wątroby ani w odniesieniu do strony wystąpienia wady.

Analiza związku obrazu płuca (WPP) z okresem okołoperacyjnym, tj. czasem stabilizacji krążeniowo-oddechowej wykazała, iż wielkość płuca po stronie wady nie różniła się istotnie pomiędzy grupą pacjentów, u których operacja była możliwa do trzeciej lub w trzeciej dobie życia, a grupą pacjentów, u których czas stabilizacji przedoperacyjnej był dłuższy, a leczenie operacyjne możliwe było dopiero po trzeciej dobie życia. Istotne statystycznie różnice wartości WPP wykazano pomiędzy grupami pacjentów w zależności od czasu trwania stabilizacji pooperacyjnej. Obraz płuca po stronie wady, jego wymiar był istotnie większy u pacjentów, u których ekstubacja była możliwa do 7 doby po operacji, natomiast istotnie mniejsze płuco po stronie wady stwierdzono u pacjentów, u których czas stabilizacji krążeniowo-oddechowej, a tym samym możliwość ekstubacji był dłuższy lub ekstubacja była niemożliwa i pacjenci zmarli.

Analiza korelacji obrazu płuca w badaniach prenatalnych, a więc pomiaru LHR z obrazem płuca po stronie wady w RTG klatki piersiowej tuż po leczeniu operacyjnym, a więc WPP, wykazała istotną zbieżność jedynie przy podziale pacjentów na dwie grupy: z $LHR \leq 1.4$ lub $LHR > 1.4$. W tym przypadku wykazano istotną proporcjonalną zależność obu parametrów, w grupie pacjentów z $LHR > 1.4$ istotnie większy był WPP i analogicznie, przy $LHR \leq 1.4$ WPP był istotnie mniejszy. Takich korelacji nie wykazano przy podziale na grupy $LHR < 1$, $LHR 1-1.4$, $LHR > 1.4$.

9. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Ze względu na wciąż dużą śmiertelność pacjentów z CDH, w zależności od ośrodka szacowaną na 15-50%, ogromną wagę przywiązuje się do opisu czynników prognostycznych, mających na celu określenie grupy pacjentów rokujących najgorzej, aby to właśnie w ich przypadku móc podjąć decyzję o eskalacji najbardziej agresywnych terapii lub od nich odstąpić [4-8,172]. Cała uwaga skupia się na ocenie stopnia hipoplazji płuc jeszcze w okresie płodowym. Szeroko rozwinięta diagnostyka prenatalna posługuje się jednak pośrednimi metodami oceny stopnia niedorozwoju płuca po stronie wady [55,66,78-80,173]. Nadal około 15% noworodków rodzi się z wrodzoną przepukliną przeponową bez wcześniejszego jej rozpoznania w okresie prenatalnym [12]. Dopiero ocena postnatalna, połączenie obrazu klinicznego, radiologicznego i śródoperacyjnego jest swoistym jej sprawdzianem, daje dodatkowe informacje mogące wpłynąć na podejmowane decyzje terapeutyczne.

9.1 Dane demograficzne pacjentów.

Dane demograficzne, rozpoznawalność wady w okresie prenatalnym, anatomia wady, jak i wyniki leczenia analizowanej przeze mnie grupy pacjentów nie różniły się od opisywanych w literaturze [1-8,10].

Bez wątplenia mocną stroną badanej przeze mnie grupy jest jej liczebność oraz jednolitość. U wszystkich pacjentów stabilizacja krążeniowo-oddechowa oraz leczenie operacyjne przeprowadzone było w ośrodku trzeciego stopnia referencyjności, według jednego schematu postępowania, przez ten sam zespół doświadczonych lekarzy anestezjologów oraz chirurgów.

9.2 Wartość rokownicza obrazu płuc w RTG AP klatki piersiowej.

Analiza dotyczyła dwóch badań RTG AP klatki piersiowej, jednego wykonanego tuż po urodzeniu - tu liczba pacjentów wynosiła 142, a liczba analizowanych badań 137 oraz drugiego, wykonanego po zabiegu operacyjnym – liczba pacjentów i przeanalizowanych badań to 110.

W przypadku zdjęcia wykonanego po urodzeniu, kryterium oceny była obecność lub brak widocznej upowietrznionej tkanki płucnej po stronie wady, podobnie jak w analizie Terui

i wsp. [158]. Odstąpiono od próby pomiaru płuca po stronie wady, jak również płuca po stronie przeciwnej oraz stopnia przesunięcia śródpiersia, jak to miało miejsce w pracach Donnelly'ego i wsp. oraz Holta i wsp. [155,156]. Wraz z opisującym powyższe badania radiologiem uznaliśmy, iż ocena taka obarczona jest zbyt dużym ryzykiem błędu w interpretacji obrazu RTG. W przypadku badania, które wykonane jest jeszcze przed korekcją wady, dające dodatkowe cienie narządy znajdujące się w klatce piersiowej uniemożliwiają dokładne prześledzenie granic płuca po stronie wady, a cień przesuniętego śródpiersia zaburza dokładny obraz płuca po stronie przeciwnej. Podobną obserwację zgłosił w swej pracy Dimitriou i wsp. [160].

Analiza zdjęcia wykonanego po zabiegu operacyjnym obejmowała pomiar powierzchni płuca po stronie wady w stosunku do powierzchni klatki piersiowej po tej stronie. Powierzchnie te wyliczono ze wzoru na pole powierzchni trójkąta. Następnie, wielkość płuca przedstawiono jako współczynnik jego powierzchni do powierzchni jednoimiennej połowy klatki piersiowej (WPP). Stosunek taki, tj. powierzchni płuca do powierzchni klatki piersiowej po jego stronie jest niezależny od tygodnia ciąży dziecka w momencie urodzenia ani jego masy ciała. Jak przedstawili Dimitriou i wsp., powierzchnia płuca określona na podstawie RTG odpowiada jego objętości, a widoczne tak zwane „małe płuco” uznaje się jako spełniające kryterium rozpoznania radiologicznego hipoplazji, a to właśnie niedorozwój płuca jednoimiennego do ubytku przepony warunkuje stan ogólny noworodków z CDH oraz stopień występującego nadciśnienia płucnego [27,160173]. Bardzo ważnym warunkiem był tu czas wykonania badania RTG, a więc nie później niż godzinę po interwencji chirurgicznej. Przyczyną wprowadzenia tego kryterium jest fakt, iż właśnie badanie obrazowe wykonane tuż po odprowadzeniu narządów z klatki piersiowej do jamy brzusznej i zaopatrzeniu ubytku przepony daje możliwość miarodajnej, bezpośredniej oceny płuca po stronie wady. Nie ma tu jeszcze miejsca, obserwowane w dużej części przypadków, gromadzenie się w późniejszych godzinach i dobach życia płynu w opłucnej po stronie zaopatrzonej przepukliny, który powoduje, iż dokładne prześledzenie granic płuca może być niemożliwe.

W obu przypadkach moja analiza wykazała, iż w badanej grupie obraz płuca jednoimiennego do wady miał istotne znaczenie rokownicze dla przeżycia lub zgonu.

Istotnie częściej, bo w 69,99% przypadków, stwierdziłam obecność powietrznej tkanki płucnej w wykonanym po urodzeniu RTG ap klatki piersiowej u pacjentów, którzy przeżyli, w porównaniu z grupą pacjentów zmarłych, gdzie tylko u ¼ widoczna była powietrzna tkanka płucna po stronie przepukliny ($p=0,0000$). Wynik ten pozostaje w zgodzie z obserwacją Terui

i wsp. na materiale 348 pacjentów, którzy wykazali, iż obecność upowietrznionego płuca po stronie wady na wykonanym przed operacją RTG ap klatki piersiowej jest istotnym czynnikiem zwiększonej szansy przeżycia [158]. Pozostaje to również w zgodzie z doniesieniami Donnelly'ego i wsp. oraz Touloukiana i wsp., choć oni opisywali nie samą widoczność upowietrznionego płuca, ale jego powierzchnię [155,153]. Zauważyli, iż czym większe było widoczne jednoimienne do wady płuco tym lepsze było rokowanie. Nie potwierdziły tego jednak prace Van Dijk Azn i wsp., Holta i wsp. oraz Dimitrou i wsp. [154,156,160]. Należy jednak podkreślić, iż są to doniesienia na stosunkowo małym materiale, odpowiednio 34, 56 i 25 pacjentów.

W obrazie pooperacyjnym, istotnie wyższy był obliczony przeze mnie współczynnik WPP w grupie pacjentów, którzy przeżyli. Tu średni WPP wyniósł 0,57 (mediana 0,55), natomiast w grupie pacjentów, którzy zmarli był równy 0,40 (mediana 0,40), $p=0,0020$. Oznacza to, iż w grupie noworodków z końcowym pomyślnym wynikiem leczenia, jednoimienne do ubytku w przeponie płuco po operacji zajmowało więcej niż połowę powierzchni klatki piersiowej po stronie wady, a zatem stopień ocenianej radiologicznie hipoplazji płuc był u nich mniejszy niż w grupie pacjentów, którzy zmarli. Brak jest dostępnych w literaturze podobnych doniesień, poza dwoma badaniami z 1993 roku i 2000 roku. Dimitriou i wsp. na 25 pacjentach wykazali, iż mała powierzchnia płuc wyliczona na podstawie RTG ap klatki piersiowej wykonanego w pierwszych 24 godzinach po operacji, była istotnym czynnikiem złego rokowania. Nie podano jednak w tej pracy liczbowej wartości, która opisywałaby znaczenie „małego i dużego płuca” [160]. Próby takie podjęli Cloutier i wsp. W badaniu jednak z góry ustalono podział w zależności od stopnia redukcji objętości jednoimiennego płuca (stopnia hipoplazji) w stosunku do objętości jego połowy klatki piersiowej w RTG wykonanym po zabiegu operacyjnym. Wyróżniono trzy grupy: płuco zajmujące całą objętość klatki piersiowej (brak hipoplazji), płuco zajmujące więcej (łagodna hipoplazja) lub mniej (ciężka hipoplazja) niż połowę objętości klatki piersiowej. W badaniu tym jednak 8 na 9 pacjentów z najcięższym stopniem hipoplazji płuca jednoimiennego, a więc z grupy trzeciej, przeżyło. Autorzy pracy podsumowali, iż rezultat taki był wynikiem niewłaściwego, arbitralnie przyjętego przez badaczy podziału na grupy [159].

W swojej analizie, poza samym wprowadzeniem i wyliczeniem wartości WPP, za pomocą krzywej ROC, wyznaczyłam optymalny punkt odcięcia dla WPP, który najlepiej odróżniłby grupę o dobrym i złym rokowaniu. Wyniósł on 0,45. Czułość i specyficzność tego parametru obliczyłam odpowiednio na 68,8% i 76,5%. Analiza krzywej ROC wyznaczonej dla zmiennej WPP wskazuje, iż ma ona akceptowalną wartość diagnostyczną w przewidywaniu

wystąpienia przeżycia i zgonu. Pole powierzchni pod krzywą ROC wyniosło $AUC=0,737$. Wynik testu należy uznać za dość dobry, również w porównaniu z innymi ogólnie przyjętymi i szeroko stosowanymi w praktyce modelami prenatalnych czynników prognostycznych stopnia hipoplazji płuc, przeżycia lub zgonu pacjentów z CDH, których trafność na podstawie analizy AUC porównuje wielośrodkowa praca Oluyomi-Obi i wsp. Oceniono w niej kolejno dobroć i trafność określanego w USG modelu o/e LHR (AUC w zależności od metody pomiaru 0.78-0.85), określanego w MR modelu o/e TFLV (AUC=0.8), LiTR (AUC=0.72), %LH (AUC=0.75) [100]. Znaczenie, w przypadku otrzymanego przeze mnie wyniku, miała bez wątpienia mało liczna (n=17) grupa pacjentów, którzy zmarli, w porównaniu z grupą pacjentów, którzy przeżyli (n=93). Jest prawdopodobne, iż gdyby dysproporcja liczebności obu grup była mniejsza, wartość określonego przeze mnie punktu odcięcia WPP byłaby jeszcze silniejsza.

9.3 Czynniki mające wpływ na WPP.

Hipoplazja płuc w CDH występuje przede wszystkim po stronie wady, płuco przeciwne, jeśli jest hipoplastyczne, to zawsze w istotnie mniejszym stopniu [100,174]. Aktualnie dostępne są dwie teorie wyjaśniające to zjawisko. Teoria „ucisku” oraz „podwójnego uderzenia”. W każdej z tych hipotez wpływ na stopień hipoplazji płuca po stronie wady ma mechaniczny jego ucisk przez przemieszczone do klatki piersiowej narządy jamy brzusznej [28-30,42]. Wśród czynników mających wpływ na stopień ucisku płuca w CDH są: wielkość ubytku przepony, przemieszczenie fragmentu wątroby do klatki piersiowej, obecność lub brak worka przepukliny oraz strona wystąpienia wady.

9.3.1 Wielkość ubytku przepony.

Wielkość ubytku przepony jest jednym z najlepiej opisanych, samodzielnych czynników mających wpływ na rokowanie w CDH. W wielu jedno- i wielośrodkowych badaniach wykazano, iż czym ubytek przepony jest większy, tym rokowanie gorsze [138-142,175]. Duży ubytek w przeponie sprzyja przemieszczeniu się przez niego większej ilości narządów z jamy brzusznej do klatki piersiowej, w tym wątroby. Powodują one ucisk na płuco, zwiększając stopień jego hipoplazji, co ma bezpośredni wpływ na większe ryzyko niepowodzenia leczenia. Mechanizm ten potwierdza niezwykle istotne dla tego zagadnienia doniesienie Langwielera i wsp. Przebadali oni 266 szczurzych osesków, które były

ekspozowane w życiu płodowym na nitrofen, zgodnie z procedurą przyjętą przy tworzeniu nitrofenowego szczurzego modelu CDH. U 60% szczurzych noworodków potwierdzono wystąpienie przepukliny przeponowej, u 40% nie stwierdzono ubytku w przeponie. U każdego oseska oceniono wielkość oraz wagę płuc i wątroby, a w grupie z przepukliną, wielkość ubytku przepony. Wykazano, iż w grupie bez CDH wielkość i waga płuc oraz wątroby były prawidłowe dla tych osobników i ich wieku w momencie badania. Z kolei w grupie z CDH wielkość i waga płuca po stronie wady była istotnie mniejsza niż w grupie bez ubytku. Co więcej, wielkość ubytku rosła proporcjonalnie ze stopniem niedorozwoju płuca. Dodatkowo, wielkość i waga wątroby były istotnie większe od normy w grupie z wytworzoną przepukliną, a wielkość ubytku przepony korelowała proporcjonalnie z rozmiarem wątroby [94].

W badanej przeze mnie grupie pacjentów, wśród 110 operowanych noworodków, u 66,3% śródoperacyjnie stwierdzono duży, wymagający zaopatrzenia łątą ubytek w przeponie. U pozostałej części operowanych pacjentów ubytek był mały i wystarczające było pierwotne zeszywanie przepony. Analizując wartości WPP u pacjentów operowanych z powodu CDH z grupy z dużym ubytkiem przepony, z grupą pacjentów z ubytkiem małym wykazałam istotną statystycznie różnicę tych wartości ($p=0,0021$). Istotnie wyższy współczynnik WPP (średnia 0,59 vs. 0,45) mieli pacjenci z małym ubytkiem przepony, a więc jednoimienne do wady płuco było istotnie większe w przypadku małego ubytku. Wynik mój potwierdza cytowane powyżej doniesienie Longwieler i wsp. Dodatkowo, moja obserwacja zgodna jest z wielośrodkowymi pracami CDHSG i Brindle'a i wsp., odpowiednio na materiale 3062 i 212 pacjentów z CDH oraz pracą Rygla i wsp. na 104 pacjentach, w których wielkość ubytku przepony korelowała nie tylko ze śmiertelnością, ale również z wydłużonym czasem wentylacji mechanicznej, co niewątpliwie miało związek z większym stopniem hipoplazji płuc u tych pacjentów [138,139,175].

9.3.2. Obecność wątroby w klatce piersiowej.

Liver-up, czyli przemieszczenie do klatki piersiowej wątroby przez obecny w przeponie ubytek jest szeroko stosowanym prenatalnym czynnikiem złej prognozy w przypadku pacjentów z CDH. Potwierdziły to liczne doniesienia, w tym dwie duże wielośrodkowe prace na materiale 710 i 402 pacjentów. Przeżycie w grupie liver-up w porównaniu z grupą liver-down wyniosło odpowiednio 45,4% vs. 73,9% i 52,7% vs. 83,4% [176,177]. Prenatalnie stwierdzona obecność wątroby w obrębie przepukliny przeponowej związana jest z większym stopniem hipoplazji płuc, przekładając się na niski LHR, o/eLHR oraz o/eTFLV [61,77,79,96].

Wraz z $LHR < 1$ i $o/eLHR < 25\%$ liver-up jest czynnikiem prognostycznym najcięższej postaci CDH i wskazaniem do fetoendoskopowej okluzji tchawicy (FETO) [65]. Przemieszczenie do klatki piersiowej wątroby traktowane jest również jako pośredni objaw dużego ubytku przepony [140]. Ocenia się je na podstawie wykonywanego w ciąży USG lub MR płodu. Jednak ze względu na podobną echogeniczność płuca i wątroby, w ultrasonografii może być to utrudnione lub obarczone błędem, dlatego do stwierdzenia obecności wątroby w klatce piersiowej rekomenduje się MR [106].

W analizowanym przeze mnie materiale, w okresie prenatalnym wszyscy pacjenci mieli wykonane USG, a tylko niewielki odsetek pacjentów MR, dodatkowo nie u wszystkich pacjentów odnalazłam w badaniu ultrasonograficznym informację o położeniu wątroby. Aby uniknąć błędnego rozpoznania, do uznania pacjenta jako liver-up, posłużyłam się obrazem śródoperacyjnym, stąd analiza dotyczyła tylko noworodków operowanych.

W badanej przeze mnie grupie 110 operowanych pacjentów, u 43,6%, fragment wątroby był obecny w klatce piersiowej, co jest zgodne z odsetkiem opisywanym w literaturze [59]. Średnia wartość WPP u pacjentów z grupy liver-up wyniosła 0,52, w grupie z wątrobą położoną całkowicie w jamie brzusznej (liver-down), średnia WPP wyniosła 0,56. Nie wykazałam istotnej statystycznie różnicy wartości WPP pomiędzy obiema grupami pacjentów. Obraz płuca po stronie wady, w wykonanym po operacji RTG ap klatki piersiowej, był podobny bez względu na obecność lub brak przemieszczenia wątroby do klatki piersiowej ($p=0,2088$). Wynik ten stoi w sprzeczności do opisanych wcześniej doniesień wpływu obecności wątroby w klatce piersiowej na stopień hipoplazji płuc. Podobnie jak publikacje Alfaraja i wsp. oraz Barnewolta i wsp. W opisanym przez nich materiale, obecność części wątroby w klatce piersiowej również nie miała wartości rokowniczej, nie wpływała na śmiertelność ani stopień hipoplazji płuc [62,80]. W mojej opinii, należy to tłumaczyć faktem, iż w analizowanym przez nich oraz przeze mnie materiale, nie oceniano stopnia i wielkości przemieszczenia wątroby do jamy opłucnowej, a jedynie sam fakt obecności jej fragmentu w obrębie przepukliny. Jak pokazał Mullassery i wsp., nie ma konsensusu co do samej definicji liver-up – dla jednych autorów jest to po prostu obecność fragmentu wątroby powyżej poziomu prawidłowej przepony, inni uzależniają rozpoznanie liver-up od wielkości lub odsetka przemieszczonego do klatki piersiowej fragmentu wątroby, co może mieć wpływ na wyniki przedstawianych badań [79,102-105,176]. Biorąc pod uwagę prace, gdzie sama obecność wątroby w klatce piersiowej nie miała wartości prognostycznej, natomiast gdy w tej samej grupie pacjentów wyliczono, na podstawie MR, wielkość znajdującego się w obrębie klatki piersiowej fragmentu wątroby jako $LiTR > 14\%$ lub $\%LH > 21\%$, okazało się, iż dopiero te wartości miały istotny związek z

rokowaniem i były niezależnymi, istotnymi czynnikami prognozy zgonu oraz potrzeby włączenia do leczenia ECMO [101,105]. Wydaje się, iż może być to słuszne podejście, zważywszy na cytowane wcześniej doniesienie Langwieler i wsp. Na nitrofenowym modelu szczurzym CDH wykazali, iż obecność wątroby w obrębie przepukliny przeponowej związana była z większym ubytkiem przepony, hipoplazją jednoimiennego płuca, ale również z istotnie zwiększoną masą wątroby w stosunku do jej normy. Co więcej, waga części wątroby w jamie brzusznej była prawidłowa, natomiast fragment powyżej przepony charakteryzował się nadmiernym rozrostem. Według autorów, obecność wątroby w klatce piersiowej po stronie wady nie jest spowodowana jej przemieszczeniem, ale aktywnym wzrostem przez ubytek w przeponie, co świadczy o zaburzonym rozwoju również tego narządu w CDH, a nie tylko jego dyslokacji [94].

9.3.3 Obecność worka przepukliny.

Odmianą wrodzonej przepukliny przeponowej jest postać z workiem, co oznacza, iż narządy jamy brzusznej przemieszczające się do klatki piersiowej pokryte są błoną opłucnowo-otrzewnową, która pozbawiona jest włókien mięśniowych [147]. Obecność worka uznawana jest za czynnik dobrej prognozy CDH, natomiast różne są doniesienia oceniające jego wpływ na stopień hipoplazji płuc [146-150,173]. Worek występuje z częstością 10% do nawet 25% wszystkich przepuklin Bochdaleka [11,146-148,151]. Stwierdzenie jego obecności możliwe jest dopiero w trakcie operacji przepukliny.

Wśród analizowanych przeze mnie operowanych pacjentów worek przepukliny występował u 28 ze 110 noworodków, co stanowiło 25%, podobnie jak w opisywanych w literaturze badanych grupach. Porównanie wartości WPP pomiędzy grupą pacjentów, u których śródoperacyjnie stwierdzono worek przepukliny i tymi, u których worek przepukliny nie był obecny, wykazało istotne różnice ($p=0,0026$). Znacząco wyższy współczynnik WPP (średnia 0,66 vs. 0,50) mieli pacjenci z obecnym workiem przepukliny przeponowej, u nich płuco po stronie wady było istotnie większe. Pozostaje to w zgodzie z opublikowanymi dotąd badaniami, które wykazują u tych pacjentów istotnie wyższy współczynnik prenatalnych pomiarów płuc, to jest LHR, o/eLHR, o/eTFLV [146,148,149]. Co więcej, w pracach tych, istotnie rzadziej pacjenci, u których stwierdzono worek przepukliny wymagali w trakcie stabilizacji krążeniowo-oddechowej wspomaganie ECMO, HFOV, krócej trwała u nich wentylacja mechaniczna, co jest pośrednim dowodem na mniejszy stopień hipoplazji płuc. Również istotnie rzadziej ubytek przepony wymagał u nich wszycia łąty [148,149]. Wszystkie te

obserwacje, włącznie z przedstawionym przeze mnie obrazem płuca w RTG ap klatki piersiowej po operacji, wskazują, iż w przypadku przepukliny przeponowej z workiem, możemy mieć do czynienia z nieco odmienną lub o odmiennej etiopatogenezie jednostką chorobową. Zamora i wsp. przedstawili teorię, iż dobre rokowanie w tym typie przepukliny przeponowej, może być skutkiem działania worka jako bariery mechanicznej, która uniemożliwia przemieszczenie się dużej ilości trzewi do klatki piersiowej, tym samym przyczyniając się do zatrzymania nasilenia hipoplazji płuca po stronie ubytku przepony. Uzasadnili to tym, iż w ich materiale co prawda częstość przemieszczania się fragmentu wątroby do klatki piersiowej nie miała związku z obecnością lub brakiem worka, to wykazali oni, iż w przypadku grupy pacjentów z workiem istotnie mniejsza była wielkość przemieszczonego fragmentu wątroby (niższy był %LH i LiTR) [149]. Opierając się na doświadczeniu własnym, wynikającym z dużej liczby operowanych pacjentów z CDH, również tych z workiem przepukliny, teoria, iż cienka błona opłucnowo-otrzewnowa pozbawiona włókien mięśniowych może tworzyć barierę mechaniczną dla przemieszczonych do klatki piersiowej narządów, jest dyskusyjna. W mojej opinii, warta uwagi jest hipoteza Pandya i wsp., w której sugerują, iż w przypadku, gdy ubytek jest otwarty, nie dochodzi do zamknięcia się kanałów opłucnowo-otrzewnowych, a co za tym idzie dalszej maskularyzacji przepony. W przypadku worka, który jest najprawdopodobniej zamkniętym kanałem opłucnowo-otrzewnowym, zahamowana została tylko jego maskularyzacja. Różnica jest więc w czasie wystąpienia zaburzeń formowania przepony. Dowodem na to, według autora, może być również mniejszy stopień hipoplazji płuc – czym później dojdzie do zadziałania mechanizmu, który prowadzi do ubytku przepony, tym płuco „ma możliwość dłuższego, lepszego” rozwoju [147]. Teoria ta, wydaje się być bardzo prawdopodobna, również z uwagi na znacznie częstsze występowanie worka w tak zwanej przepuklinie przeponowej późnej [144,145].

9.3.4. Strona wystąpienia wady.

Wrodzona przepuklina przeponowa Bochdaleka w ponad 80% przypadków występuje po stronie lewej, w około 13% do 17% po stronie prawej [161,173]. Podobnie w przedstawionym przeze mnie materiale, ubytek prawostronny występował u 15% pacjentów. Powszechny jest pogląd, iż rokowanie w wadzie prawostronnej jest gorsze [168,169]. Nadal jednak nie jest to fakt jednoznacznie udowodniony, a wiele doniesień pozostaje w sprzeczności z tą tezą [166,171,178,179]. Patrząc na anatomię wady można dostrzec wiele jej cech, mogących przemawiać za poważniejszym rokowaniem w porównaniu z przepukliną

lewostronną. Płuco prawe to 57% TFLV, a więc jego hipoplazja oraz dodatkowo ucisk przez trzewia powinien mieć większy wpływ na wydolność oddechową niż ucisk płuca lewego. Obecna w klatce piersiowej, prawie zawsze, w przypadku przepukliny prawostronnej wątroba, powinna być, analogicznie do strony lewej, czynnikiem zwiększonego ryzyka znacznego stopnia hipoplazji płuca, wynikającego z powodowanego przez nią ucisku, jak również dużego ubytku w przeponie, o którym świadczy jej przemieszczenie do klatki piersiowej [163]. Również częstsze w przypadku CDH dex współwystępowanie wad wrodzonych jest czynnikiem zwiększonego ryzyka niepowodzenia terapii, choć i w tej kwestii pojawiają się sprzeczne doniesienia [161,165,167,169,170].

Wśród badanych przeze mnie operowanych pacjentów, WPP w przypadku noworodków z CDH dex wyniósł średnio 0,53, natomiast z CDH sin 0,55. Nie są to różnice istotne statystycznie, a więc podobna była wielkość płuca jednoimiennego do wady, niezależnie od strony jej wystąpienia. Nie odnalazłam w literaturze badań oceniających bezpośrednio rozwój jednoimiennego płuca dla przepukliny prawostronnej. Pośrednie prenatalne badania w postaci pomiaru o/eLHR sugerują, iż stopień hipoplazji w przypadku wady prawostronnej może być większy niż w wadzie lewostronnej. Jani i wsp. oraz De Koninck i wsp. udokumentowali w swoim materiale, dotyczącym przepukliny przeponowej prawostronnej, iż o/eLHR korelował u tych pacjentów z przeżyciem, natomiast punkt odcięcia dla postaci ciężkiej wynosił <45%, a nie jak w CDH sin <25% [61,163]. Warta jednak uwagi jest praca Victorii i wsp. pokazująca, iż wartości ocenianych w przypadku przepukliny lewostronnej czynników ryzyka (o/e TFLV, o/eLHR, %LH) nie mają przełożenia na przepuklinę prawostronną i wymagają określenia oddzielnych kryteriów jej ciężkości [171]. Kolejne pośrednie, ale postnatalne badania, mogące wskazywać na stopień niedorozwoju płuca prawego w CDH dex, a więc korelować z określonym przeze mnie WPP, to długość wentylacji mechanicznej tych pacjentów czy częstość potrzeby zastosowania ECMO. W swojej pracy na 178 pacjentach Dues i wsp. nie wykazali takiej zależności. W ich materiale czas wentylacji mechanicznej ani częstość zastosowania ECMO nie różniły się pomiędzy grupą z wadą lewostronną i prawostronną, a więc, jak sugerują sami autorzy, stopień hipoplazji płuc w tych grupach był porównywalny, co potwierdzają też moje obserwacje [169]. Z kolei Partridge i wsp. również nie stwierdzili większej potrzeby włączenia ECMO do leczenia tych pacjentów, natomiast wykazali, iż noworodki z przepukliną prawostronną wymagały agresywniejszej terapii związanej z nadciśnieniem płucnym, sugerując, iż jest to dowód na bardziej nasiloną hipoplazję płuca prawego w wadzie po tej stronie. Obserwacja ta nie przełożyła się jednak na większą śmiertelność w tej grupie [178].

9.4 Wpływ WPP na okres okołoperacyjny.

Na leczenie pacjentów z CDH składają się trzy elementy. Intensywna stabilizacja krążeniowo-oddechowa tuż po urodzeniu, jeszcze przed zabiegiem operacyjnym, chirurgiczne zaopatrzenie ubytku w przeponie oraz następcza po nim stabilizacja krążeniowo-oddechowa. Choć leczenie pacjentów z CDH jest niemożliwe bez leczenia operacyjnego, to największy wpływ na jego efekty ma stabilizacja stanu noworodka w okresie okołoperacyjnym. Największe znaczenie ma w tym czasie stopień hipoplazji płuc pacjenta i wynikające z niego nadciśnienie płucne [180]. W okresie przedoperacyjnym na hipoplazję płuc nakłada się dodatkowo ucisk płuca jednoimiennego przez przemieszczone do klatki piersiowej trzewia oraz wtórnie do przesunięcia śródpiersia na stronę przeciwną, również ucisk drugiego płuca. Kwestią nadal trwającej debaty jest to, w jakim stopniu przemieszczone trzewia warunkują okres stabilizacji przedoperacyjnej i jak szybko element ucisku powinien być usunięty w wyniku interwencji chirurgicznej. Okres pooperacyjny z kolei, po wyeliminowaniu elementu ucisku, zależy już tylko od stopnia niedorozwoju płuc.

Aktualnie powszechnie przyjętym postępowaniem jest wczesna stabilizacja stanu ogólnego noworodka z CDH, pozwalająca na przeprowadzenie planowego leczenia operacyjnego. Nie ma jednak nadal jednoznacznych, przekonujących dowodów na przewagę operacji odroczonej nad wczesną [181,182]. Jako wczesną interwencję chirurgiczną przyjmuje się zabieg operacyjny wykonany w ciągu pierwszych 72 godzin życia i stabilizacji pacjenta. Po tym czasie interwencja opisywana jest jako późna [180,182]. Tak również było w przypadku analizowanych przeze mnie pacjentów. Każdy z nich przeszedł wstępną stabilizację krążeniowo-oddechową w warunkach OITD, a następnie po spełnieniu odpowiednich kryteriów, był kwalifikowany do zabiegu naprawczego przepony. Porównanie wartości WPP w obu tych grupach pacjentów, tj. gdy czas stabilizacji przedoperacyjnej do momentu operacji wyniósł do 72 godzin lub powyżej 72 godzin, wykazało brak istotnej różnicy. U 60 pacjentów udało się uzyskać stabilność oddechową i hemodynamiczną, a następnie przeprowadzić zabieg operacyjny w pierwszych 3 dobach życia, a wartość WPP wyniosła średnio 0,55. U 49 pacjentów stabilizacja do momentu interwencji chirurgicznej trwała dłużej, powyżej 3 dób, a wartość WPP wyniosła średnio 0,54. Wynik tej analizy, w mojej opinii, może dowodzić, iż w okresie stabilizacji przedoperacyjnej równie istotne a może nawet większe znaczenie niż hipoplazja płuc ma ucisk trzewi przemieszczonych do klatki piersiowej. W obu tych grupach bowiem, czas uzyskania odpowiedniego stanu pozwalającego na przeprowadzenie interwencji naprawczej przepony nie zależał od wielkości widzianego w wykonanym po operacji RTG

klatki piersiowej jednoimiennego płuca. Warte uwagi są obserwacje, które opisali w swojej pracy Kays i wsp. Badana przez nich grupa objęła 87 noworodków z najcięższą postacią CDH sin, z obecną w klatce piersiowej wątrobą, ciężką postacią hipoplazji płuc, którzy spełniali kryteria włączenia ECMO. W grupie tej, wczesny zabieg operacyjny, jeszcze przed włączeniem pozaustrojowego utlenowania krwi, miał korzystny wpływ na przeżycie tych pacjentów. Sam autor ocenia, iż było to najpewniej wynikiem eliminacji powikłań związanych z operacją na ECMO oraz występującego niekiedy „przeoczenia” odpowiedniego momentu operacji już po włączeniu ECMO [183]. Biorąc pod uwagę przedstawioną przeze mnie analizę, nasuwa się jednak pytanie, czy pozytywny efekt wcześniejszej operacji u pacjentów liver-up z ciężką hipoplazją płuc nie był spowodowany szybkim usunięciem ucisku powodowanego przez przemieszczone do klatki piersiowej trzewia, szczególnie wątroby, co miało swoje odbicie w późniejszej lepszej odpowiedzi na stabilizację pooperacyjną, w tym odpowiedzi na terapię ECMO. Tym bardziej pytanie to wydaje mi się uzasadnione, iż w opisywanej przez autora pracy, podobnych korzyści z wcześniejszego zaopatrzenia przepony nie odnieśli pacjenci spełniający kryteria ECMO, ale bez przemieszczonej do klatki piersiowej wątroby, więc z mniejszego stopnia uciskiem na jednoimienne płuco.

Inaczej wygląda analiza WPP okresu pooperacyjnego. W przebadanej przeze mnie grupie pacjentów stabilizację pooperacyjną udało się osiągnąć u 93 ze 110 operowanych pacjentów (jednego pacjenta z powodu braku danych o czasie ekstubacji wykluczono z analizy). U 55 ekstubacja była możliwa do 7 doby po operacji, u 37 pacjentów po 7 dobie po operacji, u 17 pacjentów stabilizacja, a więc i ekstubacja była niemożliwa i zakończyła się zgonem. W grupie pacjentów, u których wydolność oddechową osiągnięto do 7 doby po leczeniu operacyjnym średni WPP wyniósł 0,65. W grupie, gdzie ekstubacja była niemożliwa lub możliwa dopiero po 7 dobie życia, średni WPP wyniósł 0,43. Jest to znacząca statystycznie różnica wielkości płuca jednoimiennego do wady w obu tych grupach ($p=0,0000$). Dowodzi to faktu, iż ocena radiologiczna w pooperacyjnym RTG klatki piersiowej jednoimiennego do CDH płuca może być istotnym czynnikiem prognostycznym nie tylko ostatecznego rokowania, ale również przebiegu okresu pooperacyjnego.

9.5 Korelacja WPP z LHR.

Dotychczas zostało opracowanych wiele metod, mających na celu ocenę płuc płodu z wrodzoną przepukliną przeponową [55,61,66,71-80]. Najczęściej i najszerzej stosowaną metodą pozostaje określenie wartości LHR, które jest najprostszym sposobem pomiaru płuca

przeciwne do ubytku w przeponie i na podstawie tego pomiaru ocena stopnia hipoplazji płuc. Aby parametr ten miał wartość diagnostyczną, powinien być oceniony, w zależności od autorów, między 24 a 26 lub 22 a 28 tygodniem ciąży [56-59]. W retrospektywnej pracy Metakus i wsp. wykazali, iż przy $LHR < 0,6$ przeżycie noworodków z CDH sin było równe zeru, natomiast przy $LHR > 1,35$ wyniosło 100%. Wartości pomiędzy 0,6 a 1,35 dawały szansę na przeżycie około 61% [55]. W prospektywnych pracach Lipshutz i wsp. oraz Laudy i wsp. wykazali, iż wartości LHR 1 i 1,4 są granicznymi i dają odpowiednio 0% i 100% przeżycie, natomiast wartości pośrednie, tj. 1-1,4 wiążą się z przeżyciem w około 38% [56,57].

Oceny LHR dokonano również w przypadku 71 ze 142 pacjentów w moim materiale. U ponad połowy z nich LHR wynosił powyżej 1,4, u ponad 1/3 pacjentów pomiędzy 1 a 1,4, a u 12,7% LHR wyniósł poniżej 1. Ponieważ w założeniu metody pomiaru LHR u płodu, ma on być odzwierciedleniem faktycznej hipoplazji płuc u noworodka, w mojej analizie poddałam ocenie korelację tego parametru z widzianym w pooperacyjnym RTG klatki piersiowej faktycznym obrazem płuca jednoimiennego do wady. Porównałam wartości WPP pomiędzy grupami pacjentów z CDH w zależności od pomiaru LHR w okresie prenatalnym. Pacjentów tych podzieliłam na trzy grupy w zależności od wyniku LHR, tj. $LHR < 1$, $LHR 1-1,4$, $LHR > 1,4$. Średnia wartość WPP u pacjentów z najniższym i pośrednim LHR wyniosła odpowiednio 0,42 i 0,43, natomiast w przypadku pacjentów z $LHR > 1,4$ WPP wyniosło 0,53. Wartości te nie różniły się istotnie w zależności od pomiaru LHR w tych trzech grupach ($p=0,1119$). Patrząc jednak na te wyniki, widoczna jest różnica pomiędzy wartościami WPP u pacjentów z LHR poniżej i powyżej 1,4. Z tego powodu przeanalizowałam wartości WPP dla dwóch grup pacjentów, przyjmując graniczną wartość LHR 1,4. W grupie z LHR równym lub niższym od 1,4 WPP wyniósł średnio 0,43, w grupie z LHR powyżej 1,4 średni WPP wyniósł 0,53. Różnica tych wartości była istotna statystycznie. W mojej opinii, powyższe wyniki mogą wskazywać na ograniczenia wartości pomiaru LHR jako odzwierciedlenia faktycznego stopnia hipoplazji płuc w CDH, szczególnie wśród pacjentów ze średnim stopniem hipoplazji płuc. Podobnego zdania są również Graham i wsp. oceniając, iż LHR jest parametrem prognostycznym w przypadku oceny pacjentów z najcięższym lub nieistotnym stopniem hipoplazji płuc, a więc przy wartościach < 1 lub $> 1,4$. Niestety duża część pacjentów ma umiarkowanego stopnia hipoplazję płuc, a więc LHR 1-1,4. W ich przypadku rozbieżność przeżycia od 38%-61% ogranicza jego wartość predykcyjną [51]. Podejście takie potwierdzili również Danzer i Hedrick oraz Jani i wsp., dostrzegając liczne ograniczenia tej metody, począwszy od niejednorodnych sposobów pomiaru LHR w różnych ośrodkach, dużej zależności badania od osoby je wykonującej, poprzez jej największą słabość, a więc brak

możliwości pomiaru płuca jednoimiennego do wady, przez co ocena stopnia hipoplazji płuc odbywa się pośrednio przez pomiar płuca przeciwnego. Jego wymiar natomiast, jest uzależniony nie od samej hipoplazji, ale według autorów przede wszystkim od stopnia ucisku wywieranego na nie przez śródpiersie przesunięte wtórnie przez przepuklinę. Z tego powodu wymiar płuca przeciwnego do wady może być często niedoszacowany, a co za tym idzie określony na jego podstawie LHR [184,185].

9.6 Podsumowanie dyskusji.

Wrodzona przepuklina przeponowa jest wadą, na którą poza ubytkiem przepony, powodującym przemieszczenie narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej i ucisk na rozwijające się płuco, składa się sama hipoplazja płuc, szczególnie nasilona po stronie wady. Ogromny nacisk, poza samym jak najwcześniejszym rozpoznaniem wady, kładziony jest na identyfikację prenatalnych i postnatalnych czynników prognostycznych CDH, co w wielu przypadkach warunkuje podejmowane interwencje. Znaczny wysiłek kierowany jest na możliwość jak najszybszej i najdokładniejszej oceny płuc płodu i noworodka. Badania prenatalne, choć szeroko dostępne, mają swoje liczne ograniczenia. Doświadczenie wskazuje, iż ich weryfikacja powinna odbywać się na każdym etapie leczenia. Jednym z tych podstawowych ograniczeń jest brak możliwości oceny jednoimiennego do wady płuca, czego przyczyną jest obecność uciskających je trzewi przemieszczonych z jamy brzusznej, a oceniane płuco przeciwne, w wielu przypadkach może nie odzwierciedlać faktycznego stopnia jego niedorozwoju.

W swojej pracy przeanalizowałam faktyczny obraz płuca jednoimiennego do wady jako tego, którego stopień rozwoju stanowi o ciężkości stanu pacjenta z CDH i podjęłam próbę oceny znaczenia czynników, które mogą na niego wpływać, jak również próbę oceny jego wartości rokowniczej. W swojej analizie posłużyłam się obrazem radiologicznym RTG klatki piersiowej pacjentów z CDH wykonanym tuż po ich urodzeniu oraz tuż po korekcji chirurgicznej wady. Wybór ten pozwolił na uzyskanie możliwie jak najdokładniejszej oceny płuca jednoimiennego w okresie przed i po operacji. W przypadku badania przedoperacyjnego, obiektywna, obarczona jak najmniejszym błędem ocena płuca możliwa była jedynie jako obecność lub brak upowietrzonej tkanki płucnej po stronie przepukliny. W przypadku badania pooperacyjnego, dostępny ocenie obraz płuca jednoimiennego pozwolił na jego pomiar i wyznaczenie współczynnika WPP, będącego obiektywnym odzwierciedleniem jego wielkości, co za tym idzie stopnia rozwoju. Przeanalizowany przeze mnie materiał stanowił

dużą, jednolitą grupę pacjentów, leczonych przez ten sam wielospecjalistyczny zespół lekarzy, w jednym ośrodku trzeciego stopnia referencyjności, według jednakowych standardów postępowania.

Przedstawione przeze mnie wyniki stanowią, iż radiologiczny obraz płuca uzyskany w RTG klatki piersiowej (WPP) może mieć wartość prognostyczną przeżycia pacjentów z CDH oraz mieć znaczenie w przebiegu ich okresu pooperacyjnego. Może on być kolejnym, uzupełniającym i dającym dodatkowe, do już istniejących, informacje czynnikiem, wpływającym na postępowanie terapeutyczne u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową.

10. WNIOSKI

1. Obecność upowietrznionej tkanki płucnej po stronie przepukliny przeponowej w wykonanym tuż po urodzeniu RTG ap klatki piersiowej u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową jest samodzielnym istotnym statystycznie czynnikiem rokowniczym przeżycia noworodków z tą wadą.
2. Pooperacyjny obraz i wyliczony na jego podstawie współczynnik powierzchni jednoimiennego płuca (WPP) po korekcji chirurgicznej CDH jest istotnym statystycznie czynnikiem rokowniczym przeżycia pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu. WPP o wartości 0.45 jest dobrze sprawdzającym się punktem odcięcia pomiędzy dobrym i niepomyślnym rokowaniem.
3. WPP w sposób istotny statystycznie zależy od wielkości ubytku przepony i obecności worka przepukliny, natomiast nie zależy od strony wystąpienia wady i przemieszczenia wątroby do klatki piersiowej.
4. Nie wykazano istotnego statystycznie związku WPP z czasem stabilizacji przedoperacyjnej, co może potwierdzać znaczenie ucisku przemieszczonych do klatki piersiowej trzewi w okresie przed korekcją chirurgiczną wady, a nie tylko samego stopnia hipoplazji płuc.
5. Wykazano istotny statystycznie związek WPP z czasem trwania wentylacji mechanicznej w okresie pooperacyjnym, będący jego czynnikiem prognostycznym.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*. 2005;116(3):356-363
2. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5million California births, 1986-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(3):170-174
3. McGivern MR, Best KE, Rankin J, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):137-144
4. Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, et al. Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization. *Pediatr Surg Int* 2009;25:487–92
5. Fredly S, Aksnes G, Viddal KO, et al. The outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia in a Norwegian region. *Acta Paediatr* 2009;98:107–11
6. Chiu P, Hedrick HL. Postnatal management and long-term outcome for survivors with congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2008;28:592–603.
7. Abdullah F, Zhang Y, Sciortino C, et al. Congenital diaphragmatic hernia: outcome review of 2,173 surgical repairs in US infants. *Pediatr Surg Int* 2009;25:1059–64.
8. Zalla JM, Stoddart GJ, Yoder BA. Improved mortality rate for congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management: 15 year experience in a single institution. *J Ped Surg* 2015;50(4):524-527
9. Burgos CM, Frenckner B. Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study. *J Ped Surg* 2017;52(4):522-525
10. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital diaphragmatic hernia-a review. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology* 2017;3:6
11. Kamiński A. Chirurgia dziecięca. Przepuklina przeponowa wrodzona. Pod red. M. Bagłaja, P.Kalicińskiego. 2016 Wyd.I, Warszawa, PZWL
12. Kumar VHS. Current concept in the management of Congenital Diaphragmatic Hernia in Infants. *Indian J Surg* 2015;77(4):313-321
13. Wagner R, Montalva L, Zani A, Keijzer R. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin in Perinat* 2020;44(1)

14. Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin in Fetal and Neonatal Medicine* 2014;19 (6):324-330
15. Yu L, Hernan RR, Wynn J, Chung WK. The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. *Semin in Perinat* 2020;44(1)
16. Zaiss I, Kehl S, Link K, Neff W, Schaible T, Sutterlin M, et al. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 2011;28:211-218
17. Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, Shen Y, Wynn J, Shang L, Bogenschutz E, Sun X, Chung WK. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Dis Model Mech* 2017;10(8):955-970
18. Akpınar I, Korgun D, Cetin a, Yesilkaya A et al. Epimorphin expression in rat model of pulmonary hypoplasia associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30:1037-1043
19. Rutenstock EM, Doi T, Dingemann J, Puri P. Prenatal retinoic acid upregulates connexin 43 (Cx43) gene expression in pulmonary hypoplasia in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *J Ped Surg* 2012;47:336-340
20. Coste K, Beurskens LWJE, Blanc P, Gallot D, Delabaere A et al. Metabolic disturbances of the vitamin A pathway in human diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;308:L147-L157
21. Bartel H. *Embriologia* 2012 Wyd.V, Warszawa PZWL
22. Clugston RD, Greer JJ. Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Ped Surg* 2007;16:94-100
23. Babiuk RP, Greer JJ. Diaphragm defect occur in a CDH hernia model independently of myogenesis and lung formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L1310-L1314
24. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis and antenatal prediction. *Obstetrics and Gynecology* 1995;86(3):466-475
25. Cotton CM. Pulmonary hypoplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017;22:250-255
26. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child* 1979;54:614-618
27. Prabhakar R. Pulmonary Hypoplasia Imaging. *Emedicine.medscape.com* 2016
28. De Lorimier AA, Tierney DF, Parker HR. Hypoplastic lungs in fetal lambs with surgically produced congenital diaphragmatic hernia. *Surgery* 1967;62:12-17

29. Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 1980;88:174-182
30. Harrison MR, Bressack MA, Chung AM. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery* 1980;88:260-268
31. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: Is emergency operation necessary? *J Ped Surg* 1988;23:731-734
32. De la Hunt MN, Madden N, Scott JES, Matthews JNS, Beck J, Sadler C, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia? A prospective randomized clinical trial. *J Ped Surg* 1996;31(11):1554-1556
33. Charlton AJ, Bruce J, Davenport M. Timing of surgery in congenital diaphragmatic hernia. *Anaesthesia* 1991;46:820-823
34. Nio M, Haase G, Kennaugh J, et al. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 1994;29:618-621
35. Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia -a tale of two cities: The Toronto experience. *J Ped Surg* 1997;32(3):395-400
36. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia -a tale of two cities: The Boston experience. *J Ped Surg* 1997;32(3):401-405
37. Moyer V, Moya F, Tibboel R, et.al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD001695.
38. Irritani I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Ant Embryol* 1984;169:133-139
39. Tenbrinck R, Tibboel D, Gaillard JLJ, et al. Experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *J Ped Surg* 1990;25:426-429
40. Kluth D, Kangah R, Reich P, et al. Nitrofen-induced diaphragmatic hernia in rats: an animal model. *J Ped Surg* 1990;25:850-854
41. Cilley RE, Zgleszewski SE, Krummel TM, Chinoy MR. Nitrofen dose-dependent gestational day-specific murine lung hypoplasia and left-sided diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997;272:L362-L371
42. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol* 2000;156(4):1299-1306

43. Langham MR, Kays DW, Beierle EA, Chen MK, Mullet TC, Rieger K, Wood ChE, Talbert JL. Twenty years of progress in congenital diaphragmatic hernia at the University of Florida. *Am Surgeon* 2003;69:45-52
44. PIEBM Polski Instytut Evidence Based Medicine 2020
<http://ebm.org.pl/show.php?aid=15267>
45. Jani JC, Cannie M, Perlata CF, Deprest JA, Nicolaides KH, Dymarkowski S. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessment. *Radiology* 2007;244:575-582
46. Daodu O, Brindle ME. Predicting outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Ped Surg* 2017;26:136-139
47. Akinkuotu ACA, Cruz SM, Abbas PI, Lee TC, Welty SE et al. Risk-stratification of severity for infants with CDH: Prenatal versus postnatal predictors of outcome. *J Ped Sur* 2016;51:44-48
48. Ruano R, Takashi E, Da Silva MM, Campos JADB, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound patterns. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:42-49
49. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics* 2014;134(2):e413-e419
50. Oluyomi-Obi T, Van Mieghen T, Ryan G. Fetal imaging and therapy for CDH-Current status. *Seminars in Ped Surg* 2017;26:140-146
51. Graham G, Devine PC. Antenatal Diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology* 2005;29:69-76
52. Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinat* 2017;37:265-269
53. Madenci AL, Sjogren AR, Treadwell MC, Ladino-Torres MF, Drongowski RA, Kreutzman J, Bruch SW, Mychaliska GB. Another dimension to survival: Predicting outcomes with fetal MRI versus prenatal ultrasound in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2013;48:1190-1197
54. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, Vaast P, Gratacos E, Nicolaides KH, Deprest J. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the

- prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:793-799
55. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictor of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 1996;31:148-151
 56. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ped Surg* 1997;24:567-569
 57. Laudy JA, Van Gucht M, Van Dooren MF, et al. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn* 2003;23:634-639
 58. Yang SH, Nobuhara KK, Keller RL, et al. Reliability of the lung-to head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(30):e1-7
 59. Jani J, Keller RL, Banachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18-22
 60. Perlata CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:718-724
 61. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Perlata CFA, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Egginks A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:67-71
 62. Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(43):e1-8
 63. Jani JC, Peralta CFA, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:2-6
 64. Jani J, Nicolaides KH, Benachi A, Moreno O, Favre R, Gratacos E, Deprest J. Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:37-40
 65. Kosiński P, Wielgoś M. Fetoscopic endotracheal occlusion (FETO) for severe isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: single center Polish experience. *The J of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017;31(19):2521-2526

66. Quintero RA, Quintero LF, Chmait R, Castro LG, Korst LM, Fridman M, Kontopolous EV. The quantitative lung index (QLI): a gestational age-independent sonographic predictor of fetal lung growth. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(544):e1-8
67. Ruano R, Takashi E, Silva MM, Haeri S, Tannuri U, Zugaib M. Quantitative lung index, contralateral lung area or lung-to-head ratio to predict neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:41
68. Illescas T, Rodo C, Arevalo S, Gine C, Peiro JL, Carreras E. The quantitative lung index and the prediction of survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:145-148
69. Rodo C, Illescas T, Arvealo S, Perez-Hoyos S, Carreras E. Follow-up of fetuses with congenital diaphragmatic hernia: the quantitative lung index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:22-25
70. Rypens F, Metens T, Rocourt N, et al. Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology* 2001;219:236-241
71. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Dommergues M, et al. Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2001;108:863-868
72. Peak BW, Coakley FV, Lu Y, et al. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry-preliminary experience. *Radiology* 2001;220:63-67
73. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, et al. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:738-744
74. Neff KW, Kilian AK, Schaible T, Schutz EM, Busing KA. Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurement. *Am J Roentgenol* 2007;189(6):1307-1311
75. Busing KA, Kilian AK, Schaible T, Endler C, Schaffelder R, Neff KW. MR relative lung volume in congenital diaphragmatic hernia: survival and need for extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology* 2008;248(1):240-246
76. Busing KA, Kilian AK, Schaible T, Dinter DJ, Neff KW. MR lung volume in fetal congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis-mortality and extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology* 2009;250(3):960

77. Kilian AK, Busing KA, Schuetz EM, Schaible T, Neff KW. Fetal MR lung volumetry in congenital diaphragmatic hernia (CDH): prediction of clinical outcome and the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Klin Padiatr* 2009;221(5):295-301
78. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, Vaast P, Gratacos E, Nicolaidis KH, Deprest J. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:793-799
79. Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, Flake AW, Johnson MP, et al. Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2012;32:715-723
80. Barnewolt CE, Kunisaki SM, Fauza DO, Names LP, Estroff JA, Jennings RW. Percent predicted lung volumes as measured on fetal magnetic resonance imaging: a useful biometric parameter for risk stratification in congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2007;42:193-197
81. Kilian AK, Busing KA, Schaible T, et al. Fetal magnetic resonance imaging. Diagnostics in congenital diaphragmatic hernia. *Radiologe* 2006;46(2):128–32.
82. Bargy F, Beaudoin S and Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(1):39–44.
83. Lee TC, Lim FY, Keswani SG, Frisher JS, Haberman B, Kingma P, et al. Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2011;46:1165-1171
84. Hagelstein C, Weidner M, Kilian AK, et al. Repetitive MR measurements of lung volume in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: individual development of pulmonary hypoplasia during pregnancy and calculation of weekly lung growth rates. *Eur Radiol* 2014;24(2):312–9.
85. Phithakwatchara N, Coleman A, Peiro JL, Lee AE, Keswani SG, Kline-Fath B, Lim FY, Shaaban AF. Differential patterns of prenatal ipsilateral and contralateral lung growth in cases of isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2015;35:769-776
86. Coleman A, Phithakwatchara N, Shaaban A, Keswani S, Kline-Fath B, Kingma P, et al. Fetal lung growth represented by longitudinal changes in MRI-derived fetal lung volume parameters predicts survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2015;35:160-166

87. Kastenholtz KE, Weis M, Hagelstein C, Weiss C, Kehl S, Schaible T, Neff KW. Correlation of observed-to-expected MRI fetal lung volume and ultrasound lung-to-head ratio at different gestational times in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Radio* 2016;206:856-866
88. Hagelstein C, Burger-Scheidlin S, Weis M, Weiss C, Schoenberg SO, Schaible T, Neff KW. Separate evaluation of the ipsilateral and contralateral MR fetal lung volume in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Radiol* 2016;207:415-423
89. Walleyo A, Debus A, Kehl S, Weiss C, Schonberg SO, Scheible T, Busing KA, Neff KW. Periodic MRI lung volume assessment in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: prediction of survival, need for ECMO, and development of chronic lung disease. *Am J Radiol* 2013;201:419-426
90. Shieh HF, Barnewolt CE, Wilson JM, Zurakowski D, Connolly SA, Estroff JA, Zalieckas J, Smithers CJ, Buchmiller TL. Percent predicted lung volume changes on fetal magnetic resonance imaging through gestation in congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2017;52(6):933-937
91. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Myers LB, Fauza DO, Wilkins-Haug LE, Grable IA, Ringer SA, Benson CB, Nemes LP, Morash D, Buchmiller TL, Wilson JM, Jennings RW. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2007;42(1):98-106
92. Shieh HF, Wilson JM, Sheils CA, Smithers CJ, Kharasch VS, Becker RE, Studley M, Morash D, Baumiller TL. Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change morbidity outcomes for high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors? *J Ped Sur* 2017;52(1):22-25
93. Kluth D, Tenbrinck R, von Ekesparre M, et al: The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg* 1993;28:456-463
94. Langwieler T, Fiegel HC, Alaamain M, Mann O, Beshir I, Izbicki JR, Kluth D. The relationship of diaphragmatic defect, liver growth, and lung hypoplasia in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in the rat. *Ped Surg Int* 2004;20:509-514
95. Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW, Jennings RW, Farrell JA, Harrison MR. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 1998;18:1138-1142
96. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, Honna T, Itoh Y, Nakamura T, Morikawa N, Shimizu N, Kashima K, Hayashi S, Sago H. Liver position in fetal congenital diaphragmatic

- hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Ped Surg* 2005;40:1827-1832
97. Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, Johnson MP, Liechty KW, Howell LJ, Wilson RD, Adzick NS. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:422.e1-422.e4
 98. Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, Done E, Sandaite I, Till H, Claus F, Deprest JA. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn* 2011;31:1086-1096
 99. Weis M, Hoffmann S, Henzler C, Weiss C, Schoenberg SO, Schaffelder R, Schaible T, Neff KW. Isolated impact of liver herniation on outcome in fetuses with congenital diaphragmatic hernia – A matched-pair analysis based on fetal MRI relative lung volume. *Eur J Radiol* 2018;105:148-152
 100. Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, Lodha A, Lee-Robertson H, Lee K, Somerset D, Johnson J, Ryan G. Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Ped Surg* 2017;52:881-888
 101. Ruano R, Lazar DA, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes CJ, Haeri S, Belfort MA, Olutoye OO. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:662-669
 102. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, Johnson MP, Adzick NS. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1067-1069
 103. Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelles P, Houfflin-Debarges V, Dymarkowski S, Deprest J. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:627-632
 104. Worley KC, Dashe JS, Barber RG, Megison SM, McIntire DD, Twickler DM. Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:318.e1-318.e6

105. Lazar DA, Ruana R, Cass DL, Moise Jr KJ, Johnson A, Lee TC, Cassady CI, Olutoye OO. Defining “liver-up”: does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *J Ped Surg* 2012;47:1058-1062
106. Benachi A, Cordier AG, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:331-337
107. Britto IS, Sananes N, Cass DL, Zamora I, Lee TC, Olutoye OO, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Cassady C, Ruano R. Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(Suppl.1):30
108. Hatch EI, Kendall J, Blumhagen J. Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 1992;27:778-779
109. Laudy JAM, Van Gucht M, Van Dooren MF, Wladimiroff JW, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn* 2003;23:634-639
110. Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:277-282
111. Cordier AG, Cannie MM, Guilbaud L, De Laveaucoupet J, Martinovic J, Nowakowska D, Milejska-Lewandowska M, Rodo C, Viaris de Lesegno B, Votino C, Senat MV, Jani JC, Benachi A. Stomach position versus liver-to-thoracic volume ratio in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Maternal Fetal Neonat Med* 2015;28(2):190-195
112. Cordier AG, Jani JC, Cannie MM, Rodo C, Fabietti I, Persico N, Saada J, Carreras E, Senati MV, Benachi A. Stomach position in prediction of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia with or without fetoscopic endoluminal tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:155-161
113. Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. Fetal stomach position predicts Neonatal outcomes in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2016;39:248-255
114. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Ped Surg* 2000;35(8):1187-1197

115. Waag KL, Loff S, Zahn K, Ali M, Hien S, Kratz M, Neff W, Schaffelder R, Schaible T. Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach. *Semin Ped Surg* 2008;17:244-254
116. Deprest J, Jani J, Van Shoubroeck D, Cannie MM, Gallot D, Dymarkowski S, Fryns JP, Naulaers G, Gratacos E, Nicolaides K. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2006;41:423-430
117. Witters I, Legius E, Moerman P. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2001;103:278-282
118. Adrian Claudiu Ratiu. Congenital Diaphragmatic Hernia, Congenital Anomalies - From the Embryo to the Neonate, Stefania Tudorache, IntechOpen 2018 DOI: 10.5772/intechopen.74500.
119. Cohen MS, Rychlik J, Bush DM, Tian ZY, Howell LJ, Adzick NS, Flake AW, Johnson MP, Spray TL, Crombleholme TM. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Ped* 2002;141:25-30
120. Menon SC, Tani LY, Weng HY, Lally PA, Lally KP, Yoder BA. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. *J Ped* 2013;162:114-119.e2.
121. Gray BW, Fifer CG, Hirsh JC, Tochman SW, Drongowski RA, Mychaliska GB, Kunisaki SM. Contemporary outcomes in infants with congenital heart disease and Bochdalek diaphragmatic hernia. *Ann Thorac Surg* 2013;95:929-934
122. Fauza DO, Wilson JM. Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis. *J Ped Surg* 1994;29:1113-1117
123. Ryan CA, Perrault T, Johnston-Hodgson A, Finer NN. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia and cardiac malformations. *J Ped Surg* 1994;29:878-881
124. Ruano R, Javadian P, Kailin JA, Maskatia SA, Shamshirsaz AA, Cass DL, Zamora JJ, Sangi-Haghpeykar H, Lee TC, Ayres NA, Mehollin-Ray A, Cassidy CI, Fernandes C, Welty S, Belfort MA, Olutoye OO. Congenital heart anomaly in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a single-center experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:683-688
125. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP, CDHSG. A clinical prediction rule for severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatr* 2014;134(2):e413-e419

126. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Ped Surg* 2001;36(1):141-145
127. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2003;38(5):729-732
128. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S. Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J Ped Surg* 2004;39(5):657-660
129. Bent DP, Nelson J, Kent DM, Jen HC. Population-Based Validation of a Clinical Prediction Model for Congenital Diaphragmatic Hernias. *J Pediatr* 2018;201:160-165
130. Skarsgard ED, MacNab YC, Qui Z, Little R, Lee SK. SNAP-II predicts mortality among infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 2005;25(5):315-319
131. Chiu LW, Desai J, Shanti C, Rane S, Agarwal P, Thomas RL, Klein M, Chouthai NS. SNAPPE-II score as a predictor of survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia: a single center experience. *Eur J Ped Surg* 2016;26(4):316-321
132. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA. Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *J Ped Surg* 2007;42(3):510-516
133. Baird R, MacNab YC, Skarsgard ED. Mortality prediction in congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2008;43(5):783-787
134. Gentili A, Pasini L, Iannella E, Landuzzi V, Lima M, Bacchi Reggiani ML, Baroncini S. Predictive outcome indexes in neonatal congenital diaphragmatic hernia. *J Maternal Fetal Neonat Med* 2015;28(13):1602-1607
135. Mayer S, Metzger R, Kluth D. The embryology of the diaphragm. *Semin Ped Surg* 2011;20:161-169
136. Allan DW, Greer JJ. Pathogenesis of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in fetal rats. *J Appl Physiol* 1997;83:338-347
137. Davey MG, Danzer E, Schwarz U, Adzick NS, Flake AW, Hedrick HL. Prenatal glucocorticosteroids and exogenous surfactant therapy improve respiratory function in lambs with severe diaphragmatic hernia following fetal tracheal occlusion. *Ped Resp* 2006;60:131-135
138. CDHSG. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Ped* 2007;120(3):e651-e657

139. Brindle ME, Brar M, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network. Patch repair is an independent predictor of morbidity and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *Ped Surg Int* 2011;27:969-974
140. Kadir D, Lilja HE. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study. *Ped Surg Int* 2017;33:317-323
141. Tsao K, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Study Group: a voluntary international registry. *Semin Ped Surg* 2008;17:90-97
142. Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, Hirschl RM, Langham MR, Buchmiller TL, Usui N, Tibboel D, Wilson JM, CDHSG. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia – an international consensus. *J Ped Surg* 2013;48:2408-2415
143. CDHSG. Congenital diaphragmatic hernia: defect size correlates with developmental defect. *J Ped Surg* 2013;28:1177-1182
144. Baglaj M, Dorobisz U. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a literature review. *Pediatr Radiol* 2005;35:478-488
145. Cigdem MK, Onen A, Otcu S, Okur H. Late presentation of Bochdalek-type congenital diaphragmatic hernia in children: a 23-year experience at a single centre. *Surg Today* 2007;37:642-645
146. Spaggiari E, Stirnemann J, Bernard JP, De Saint Blanquat L, Beaudoin S, Ville Y. Prognostic value of hernia sac in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:286-290
147. Panda SS, Bajpai M, Srinivas M. Presence of hernia sac in prediction of postoperative outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Indian Ped* 2013;50:1041-1043
148. Bouchghoul H, Marty O, Fouquet V, Cordier AG, Senat MV, Saada J, Mokhtari M, Le Sache N, Martinovic J, Benachi A. Congenital diaphragmatic hernia has a better prognosis when associated with a hernia sac. *Prenat Diagn* 2018;38:638-644
149. Zamora IJ, Cass DL, Lee TC, Welty S, Cassady CI, Mehollin-Ray AR, Fallon SC, Ruano R, Belfort MA, Olutoye O. The presence of a hernia sac in congenital diaphragmatic hernia is associated with better fetal lung growth and outcomes. *J Ped Surg* 2013;48:1165-1171
150. Levesque M, Derraugh G, Schantz D, Morris MI, Shawyer A, Lum Min SA, Keijzer R. The presence of a hernia sac in isolated congenital diaphragmatic hernia is associated with less disease severity: a retrospective cohort study. *J Ped Surg* 2019;54:899-902

151. Millischer A, Salomon LJ, Sonigo P, Bernard J, Brunalle F, Boddaert N, Ville Y. Prenatal MRI criteria suggesting the presence of a sac in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:133
152. Zamora IJ, Mehollin-Ray AR, Sheikh F, Cassady CI, Williams JL, Lee TC, Ruano R, Cass DL, Zhang W, Olutoye OO. Predictive value of MRI findings for the identification of hernia sac in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Rad* 2015;205:1121-1125
153. Touloukian RJ, Markowitz RI. A preoperative X-ray scoring system for risk assessment of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 1984;19(3):252-257
154. Van Dijk Azn R, Van der Staak FHJM, Festen C, Verbeek ALM, Hendriks JHCL. Is preoperative risk assessment of newborns with congenital diaphragmatic hernia possible by means of chest X-rays? *Ped Surg Int* 1987;2:228-230
155. Donnelly LF, Sakurai M, Klosterman LA, DeLong DM, Strife JL. Correlation between findings on chest radiography and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Radiol* 1999;173:1589-1593
156. Holt PD, Arkovitz MS, Berdon WE, Stolar CJ. Newborns with diaphragmatic hernia: initial chest radiography does not have a role in predicting clinical outcome. *Ped Radiol* 2004;34:462-464
157. Shimano R, Ibara S, Maruyama Y, Maruyama H, Tokuhisa T, Noguchi H, Takamatsu H. Radiographic findings of diaphragmatic hernia and hypoplastic lung. *J Perinatol* 2010;30:140-143
158. Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth. *J Perinatol* 2017;37:805-808
159. Cloutier R, Allard V, Fournier L, Major D, Pichette J, St-Onge O. Estimation of lungs' hypoplasia on postoperative chest X-rays in congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 1993;28(9):1086-1089
160. Dimitriou G, Greenough A, Davenport M, Nicolaides K. Prediction of outcome by computed-assisted analysis of lung area on the chest radiograph of infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2000;35(3):489-493
161. Jani P, Bidarkar SS, Walker K, Halliday R, Badawi N, Cohen RC. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: a tertiary centre's experience over 25 years. *J Neonat Perinat Med* 2014;7:39-45

162. Losty PD, Vanamo K, Rintala RJ, Donahoe PK, Schnitzer JJ, Lloyd DA. Congenital diaphragmatic hernia – does the side of the defect influence the incidence of associated malformations? *J Ped Surg* 1998;33(3):507-510
163. De Koninck P, Gomez O, Sandaite I, Richter J, Nawapun K, Eerdeken A, Ramirez JC, Claus F, Gratacos E, Deprest J. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *Fetal Med* 2014. DOI: 10.1111/1471-0528.13065
164. Bryner BS, Kim AC, Khouri JS, Drongowski RA, Bruch SW, Hirschl RB, Mychaliska GB. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: high utilization of extracorporeal membrane oxygenation and high survival. *J Ped Surg* 2009;44:883-887
165. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, von Allmen D, Howell LJ, Johnson MP, Wilson D, Adzick NS. Right congenital diaphragmatic hernia: prenatal assessment and outcome. *J Ped Surg* 2004;39(3):319-323
166. Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP, The CDSG. Right versus left congenital diaphragmatic hernia-what's the difference? *J Ped Surg* 2018;53:113-117
167. Losty PD, Vanamo K, Rintala RJ, Donahoe PK, Schnitzer JJ, Lloyd DA. Congenital diaphragmatic hernia-does the side of the defect influence the incidence of associated malformations? *J Ped Surg* 1998;33(3):507-510
168. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJH. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Sur* 2008;43:373-379
169. Duess JW, Zani-Ruttenstock EM, Garriboli M, Puri P, Pierro A, Hoellwarth ME. Outcome of right-sided diaphragmatic hernia repair: a multicenter study. *Ped Surg Int* 2015;31:465-471
170. Beaumier CK, Beres AL, Puligandla PS, Skarsgard ED, The Canadian Pediatric Surgery Network. Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital hernia: a population-based study. *J Ped Surg* 2015;50:731-733
171. Victoria T, Danzer E, Olivier ER, Edgar JC, Iyooob S, Partridge EA, Johnson AM, Peranteau WH, Coleman BG, Flake AW, Johnson MP, Hedrick HH, Adzick NS. Right congenital diaphragmatic hernias: is there a correlation between prenatal lung volume and postnatal survival, as in isolated left diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Therapy* 2018;43:12-18
172. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia-the past 25 (or so) years. *J Ped Surg* 2016;51:695-698

173. Cordier AG, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in congenital diaphragmatic hernia. *Semin in Perinatology* 2020;44(1):1-6
174. Schopper MA, Walkup LL, Tkach JA, Higano NS, Lim FY, Haberman B, Woods JC, Kingma PS. Evaluation of neonatal lung volume growth by pulmonary magnetic resonance imaging in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Ped* 2017;188:96-102
175. Rygl M, Pycha K, Stranak Z, Melichar J, Krofta L, Tomasek L, Snajdauf J. Congenital diaphragmatic hernia: onset of respiratory distress and size of the defect. *Ped Surg Int* 2007;23:27-31
176. Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systemic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:609-614
177. Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, Done E, Sandaite I, Till H, Claus F, Deprest JA. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn* 2011;31:1086-1096
178. Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rendon N, Smith H, Rintoul NE, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: a comparative outcomes analysis. *J Ped Surg* 2016;51:900-902
179. Abramov A, Fan W, Hernan R, Zenilman AL., Wynn J, Aspelund G, Khlevner J, Krishnan U, Lim FY, Mychaliska GB, Warner BW, Cusick R, Crombleholme T, Chung D, Danko ME, Wagner AJ, Azarow K, Schindel D, Potoka D, Soffer S, Fisher J , McCulley D, Farkouh-Karoleski C, Chung WK, Duron V. Comparative outcomes of right versus left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter analysis. *J Ped Surg* 2020;55:33-38
180. Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Strome L, Deprest J, Schaible T, Van Heijst A, Tibboel D, The CDH EURO Consortium. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. *Neonatology* 2016;110:66-74
181. Moyer V, Moya F, Tibboel R, et al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd; 2002:CD001695

182. Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, Wray CJ, Lally KP, The CDHSG. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: Does timing of operation matter? *Surgery* 2014;156(2):475-482
183. Kays DW, Talbet JL, Islam S, Larson SD, Taylor JA, Perkins J. Improved survival in left liver-up congenital diaphragmatic hernia by early repair before extracorporeal membrane oxygenation: optimization of patient selection by multivariate risk modeling. *J Am Coll Surg* 2016;222:459-470
184. Danzer E, Hedrick HL. Controversies in the management of severe congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:376-384
185. Jani J, Peralta CFA, Van Schoubroeck D, Deprest J, Nicolaides KH. Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:545-550

12. OŚWIADCZENIE KOMISJI BIOETYCZNEJ



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 15 marca 2021r.


AKBE/ 36 / 2021

Lek. Żaneta Słowik-Moczydłowska
Klinika Chirurgii Dziecięcej WUM
ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 15 marca 2021 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: "Znaczenie radiologicznego obrazu płuca po stronie przepukliny bezpośrednio po urodzeniu oraz po korekcji wady u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz