

Časopis České gynekologické a porodnické společnosti
Journal of Czech gynecological and obstetrical society

Česká gynekologie

Czech Gynecology

::: Klinický přínos kvantifikace a imunofenotypizace uterinních NK buněk
při diagnostice a léčbě neplodnosti

K. Černá, P. Otevřel, Š. Luxová et al.

::: Akútny Sheehanov syndróm

A. Dobiaš, A. Klčovanská, I. Dečkov et al.

::: Sexuální funkce žen se sestupem pánevních orgánů

S. Tvarožek, M. Szypulová, A. Šteflová et al.



ISSN (Print) 1210-7832, ISSN (On-line) 1805-4455, MK ČR E 87

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE/Index Medicus, INIS Atomindex, Scopus,
EBSCO-MEDLINE Complete, Excerptováno v Bibliographia medica Českoslovac.

ročník 90 :: 2025 :: číslo 1



KONGRES ČGPS ČLS JEP s mezinárodní účastí

Karlovy Vary,
Hotel Thermal
29. 5.-1. 6. 2025



Česká společnost
porodních asistentek

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolujeme si Vás pozvat na připravovanou největší akci České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP v roce 2025 a budeme se s Vámi těšit jak na odbornou, tak společenskou stránku tohoto kongresu.

Těšíme se na Vaši účast.

MUDr. Vladimír Dvořák st., Ph.D.
Prezident

prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.
Viceprezident

MUDr. Aleš Skřivánek, Ph.D.
Předseda vědecké rady

Registrujte si prosím pasivní nebo aktivní účast na kongresu na

www.g-agency.eu a www.gynkoference.cz

Obsah

Editorial R. Pilka, A. Pařízek, A. Šínská	5
PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE	
Klinický přínos kvantifikace a imunofenotypizace uterinních NK buněk při diagnostice a léčbě neplodnosti Clinical significance of quantification and immunophenotyping of uterine NK cells in the diagnosis and treatment of infertility K. Černá, P. Otevřel, Š. Luxová, L. Sedláčková	6
Stres a copingové strategie u nedobrovolně bezdětných žen a mužů v léčbě <i>in vitro</i> fertilizace Infertility stress and coping strategies in women and men undergoing <i>in vitro</i> fertilization treatment G. Ďurašková, R. Hampl, D. Dostál	14
Vaskulární endoteliální faktor D potenciální prediktor a screeningový marker karcinomu ovaria Vascular endothelial growth factor D potential predictor and screening marker in ovarian carcinoma M. Náležinská, J. Chovanec	22
KAZUISTIKA / CASE REPORT	
Akútny Sheehanov syndróm Acute Sheehan's syndrome A. Dobiaš, A. Klčovanská, I. Dečkov, R. Hlávek	38
Prenatal diagnosis of parasitic conjoined twins Prenatálna diagnostika parazitických zrastených dvojčiat P. Gašparová, Z. Ballová, M. Sitáš, E. Dosedla	44
Torze dělohy u primigravidy během císařského řezu s koincidencí HELLP syndromu Uterine torsion during cesarean section coinciding with HELLP syndrome M. Skuhrovcová, M. Sládková, S. Martan	48
Fetal total atrioventricular block in transgender man with systemic lupus erythematosus – literature review and establishment of a protocol with management and treatment with terbutaline Totální fetální atrioventrikulární blokáda u transgender muže se systémovým lupus erythematosodes – přehled literatury a stanovení léčebného protokolu při léčbě terbutalinem M. E. M. Albrecht, N. R. C. R. de Miranda, M. Giuberti, E. Araujo Júnior	52

PŘEHLEDOVÁ PRÁCE / REVIEW ARTICLE**Nákladová efektivita screeningu duševního zdraví v těhotenství** 58

Cost-effectiveness of mental health screening in pregnancy

K. Hrdličková, L. Nováková, H. Němcová, A. Šebela

Sexuální funkce žen se sestupem pánevních orgánů 64

Sexual function in women with pelvic organ prolapse

S. Tvarožek, M. Szypulová, A. Šteflová, M. Huser, Z. Rušavý

SOUHRN DOPORUČENÍ / SUMMARY OF RECOMMENDATIONS**Diagnostika a léčba peripartálního krvácení, konsenzus mezioborové pracovní skupiny modifikovanou metodou ACCORD** 72

Diagnosis and treatment of peripartum haemorrhage, consensus of the interdisciplinary working group by the modified ACCORD method

Editoři: V. Černý, A. Pařízek

Autorský tým: J. Bláha, J. Blatný, V. Černý, P. Dulíček, J. Gumulec, P. Janků, M. Kacerovský, P. Křepelka, M. Lubušský, J. Mannová, A. Pařízek, D. Seidlová, O. Šimětka, P. Štourač

REJSTŘÍKY / INDEXES 90

Editorial

Vážení čtenáři, milé kolegyně a kolegové, vítáme vás v prvním čísle již 90. ročníku našeho časopisu, neboť Česká gynekologie je přímým pokračovatelem Československé Gynaekologie, jejíž první číslo vyšlo v roce 1936. Po mnoha letech usilovné práce byl v roce 2022 našemu časopisu přidělen měřitelný impakt faktor (IF), a to ve výši 0,4. V roce 2023 zaznamenal náš časopis mírný nárůst v této metrice na 0,5. Je to moc, je to málo? Podíváme-li se na databázi Web of Science, zjistíme, že medicínsky zaměřených časopisů vydávaných v České republice je zde uvedeno celkem devět. Česká

gynekologie v pořadí dle impakt faktoru figuruje na tomto seznamu na třetím místě. Pokud bychom brali v potaz pouze časopisy klinicky zaměřené, ocitne se rázem na místě prvním. Z pohledu České gynekologie se jedná zcela jistě o obrovský úspěch, podíváme-li se ovšem optikou České republiky, myslím, že máme určitě prostor k dalšímu zdokonalování a růstu.

Chtěli bychom poděkovat všem příspěvatelům, autorům a spoluautorům článků, recenzentům, vydavateli, nakladateli, sponzorům, redaktorům, grafikům, jazykovým korektorům a všem

členům redakční rady. Speciální poděkování potom patří výboru ČGPS ČLS JEP, jehož trvalá podpora umožňuje dlouhodobou ekonomickou stabilitu časopisu, bez které by dosažení tohoto úspěchu nebylo možné.

prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
vedoucí redaktor

prof. MUDr. Antonín Pařízek, Ph.D.
zástupce vedoucího redaktora

MUDr. Alexandra Šinská
zástupkyně vedoucího redaktora

Klinický přínos kvantifikace a imunofenotypizace uterinních NK buněk při diagnostice a léčbě neplodnosti

Clinical significance of quantification and immunophenotyping of uterine NK cells in the diagnosis and treatment of infertility

K. Černá¹, P. Otevřel², Š. Luxová¹, L. Sedláčková¹

¹ GENNET s.r.o., Praha

² Reprofit International s.r.o., Brno

Souhrn: Úvod a cíl studie: Uterinní NK (uNK) buňky jsou specializovanou subpopulací NK (natural killer) lymfocytů nacházejících se v endometriu. Hrají klíčovou roli v regulaci imunitní odpovědi a v procesu implantace embrya. Cílem této studie je retrospektivní analýza výsledků léčby metodou *in vitro* fertilizace (IVF) v souboru žen, které podstoupily imunofenotypizaci uNK buněk a na základě výsledků tohoto vyšetření byly, nebo nebyly léčeny imunomodulační terapií. **Metody:** Studie zahrnovala 122 pacientek, které podstoupily imunofenotypizaci uNK buněk v období od dubna do prosince 2023. Imunofenotypizace byla provedena metodou průtokové cytometrie. Pacientky byly rozříděny do čtyř skupin dle fenotypu uNK buněk: normální nálezy, nízké absolutní a relativní počty uNK (LOW-IMMUNE profil), nízké počty uNK v kombinaci s nežádoucím posunem směrem k cytotoxickému uNKdim imunofenotypu (MIXED-IMMUNE profil) a normální počty uNK, ale nežádoucí posun v poměru cytotoxických a regulačních uNK s cytotoxickým fenotypem (OVER-IMMUNE profil). Byly hodnoceny výsledky embryotransferu a výskyt potratů do ukončeného 12. týdne těhotenství v jednotlivých skupinách. **Výsledky:** Nejvyšší míra dosažení klinické gravidity byla nalezena v léčené skupině OVER-IMMUNE (70 %), následované skupinou MIXED-IMMUNE (60 %). Skupina LOW-IMMUNE se od neléčené NORMAL skupiny signifikantně nelišila ($p = 0,205$). Nedostatečná imunitní aktivace (LOW-IMMUNE profil) byla signifikantně nejčastěji sdružena s prvotrimestrální těhotenskou ztrátou ($p < 0,0001$). **Závěr:** Tato studie přináší nové poznatky o potenciálu imunofenotypizace uNK buněk a následně imunomodulační terapie v léčbě poruch plodnosti. Ačkoli výsledky naznačují možné klinické přínosy, je zapotřebí dalšího výzkumu k potvrzení těchto zjištění a k objasnění mechanismů, které vedou ke zlepšení výsledků léčby technikami asistované reprodukce.

Klíčová slova: uterinní NK buňky – imunofenotypizace lymfocytů – *in vitro* fertilizace – opakované selhání implantace – habituální potrácení – imunomodulační léčba

Summary: Introduction and objective: Uterine NK (uNK) cells, a specialized subpopulation of natural killer (NK) lymphocytes located in the endometrium, play a crucial role in regulating the immune response and in the process of embryo implantation. This study aims to retrospectively analyze the outcomes of *in vitro* fertilization (IVF) treatment in a cohort of women who underwent uNK cell immunophenotyping with subsequent immunomodulatory therapy applied based on the results. **Methods:** The study included 122 patients who underwent uNK cell immunophenotyping between April and December 2023. Immunophenotyping was performed using flow cytometry. Patients were categorized into four groups according to their uNK cell phenotypes: normal findings, low absolute and relative numbers of uNK cells (LOW-IMMUNE profile), low numbers of uNK cells combined with the shift towards the cytotoxic uNK dim immunophenotype (MIXED-IMMUNE profile), and normal numbers of uNK cells, but an undesirable shift in the ratio of cytotoxic to regulatory uNK cells towards the cytotoxic uNK dim phenotype (OVER-IMMUNE profile). Embryo transfer outcomes and the occurrence of miscarriages up to the 12th week of pregnancy were evaluated in each group. **Results:** The highest clinical pregnancy rate was observed in the treated OVER-IMMUNE group (70%), followed by the MIXED-IMMUNE group (60%). The LOW-IMMUNE group did not differ significantly from the untreated NORMAL group ($P = 0.205$). Insufficient immune activation (LOW-IMMUNE profile) was significantly associated with first-trimester pregnancy loss ($P < 0.0001$). **Conclusion:** This study provides new insights into the potential benefits of uNK cell immunophenotyping and subsequent immunomodulatory therapy in treating fertility disorders. While the results indicate possible clinical advantages, further research is necessary to confirm these findings and elucidate the mechanisms leading to improved outcomes in assisted reproductive techniques.

Key words: uterine NK cells – lymphocyte immunophenotyping – *in vitro* fertilization – recurrent implantation failure – habitual miscarriage – immunomodulatory therapy

Úvod

Uterinní NK (uNK) buňky jsou specializovanou subpopulací přirozených zabíječů (NK – natural killer lymfocytů) nacházejících se v endometriu. Hrají klíčovou roli v regulaci imunitní odpovědi a v procesu implantace embrya. Mezi charakteristické CD znaky uNK buněk patří vysoká exprese CD56 a nízká exprese až absence CD16 znaku, což je odlišuje od periferních NK buněk, které mají nízkou expresi CD56 a vysokou expresi znaku CD16 [1].

Na základě exprese povrchového antigenu CD56 se uNK dělí na dvě hlavní subpopulace: dim a bright fenotyp. uNK buňky s dim fenotypem (CD56dim) mají nižší expresi CD56 a vyšší expresi CD16, což je situace obdobná jako u cytotoxických NK buněk periferní krve. Tyto buňky hrají primární roli v přímé cytotoxicitě a obranných mechanismech proti infekcím a maligním buňkám. uNK buňky s bright fenotypem (CD56bright) vykazují vysokou expresi CD56 a nízkou nebo žádnou expresi CD16. Tento fenotyp je charakteristický pro buňky, které se podílejí na regulaci imunitní odpovědi, vč. produkce proangiogenních faktorů a cytokinů. CD56bright uNK buňky jsou klíčové pro úspěšnou implantaci embrya a pro udržení zdravého imunitního mikroprostředí během těhotenství, jelikož podporují remodelaci cév a imunitní toleranci vůči plodu [2]. Přítomnost a správná funkční aktivita uNK jsou nezbytné pro úspěšné těhotenství, nedostatečná funkce či počet uNK buněk může vést k poruchám implantace, ztrátě těhotenství nebo k těhotenským komplikacím, jako je preeklampsie nebo HELLP syndrom [3].

Diagnostický význam kvantifikace a imunofenotypizace uNK buněk pro klinickou praxi je dosud předmětem diskuzí. Některé studie naznačují, že laboratorně prokázaná nerovnováha v zastoupení populací uNK buněk může přispívat k diagnostice sterility a/nebo infertility [4,5]. Seshadariho metaanalýza však žádný významný rozdíl

v procentuálním zastoupení periferních a uterinních NK buněk mezi neplodnými a plodnými ženami neprokázala [6].

Předkládaná studie si klade za cíl retrospektivně analyzovat výsledky léčby metodou *in vitro* fertilizace (IVF) v souboru žen jednoho klinického centra reprodukční medicíny, které podstoupily v období 1–4 měsíců před embryotransferem imunofenotypizaci uNK v biopsii endometria metodou průtokové cytometrie. Studie hodnotí jednotlivé imunofenotypy uNK a jejich zastoupení, zvolené imunomodulační léčebné postupy, míru dosažení klinického těhotenství po embryotransferu a výskyt potratů do ukončeného 12. týdne těhotenství po transferu v jednotlivých kohortách dle fenotypu uNK a zvolené terapie.

Pacientky a metodika

Byla provedena retrospektivní analýza klinických a laboratorních dat 122 pacientek, které podstoupily uNK imunofenotypizaci v období od dubna do prosince 2023. Pacientky byly do souboru zařazeny sousledně, k zařazovacím kritériím patřila:

1. probíhající nebo absolvovaná léčba některou z technik asistované reprodukce;
2. dostupnost relevantních anamnestických a klinických dat.

Laboratorní vyšetření

Vzorek endometria byl odebrán pipetou pro endometriální biopsii 20.–24. den menstruačního cyklu postupem dle Tersoglio et al. [7]. Vzorek byl zpracován ihned po doručení do laboratoře. Ze vzorku endometria byla vybrána vhodná část k analýze, a to kompaktní tkáň endometria bez viditelné krevní kontaminace. Tkáň byla promyta fosfátovým pufrům, osušena a zvážena. Následně byla děložní tkáň mechanicky dezintegrována a homogenizována. Obsah homogenizátoru byl přefiltrován do zkumavky přes filtr s propustností 50 µm.

uNK imunofenotypizace byla provedena metodou průtokové cytometrie

modifikovaným postupem dle Harrity et al. [8]. K buněčné suspenzi byly přidány tyto fluorescenčními barvami značené protilátky proti povrchovým buněčným antigenům:

1. CD56 PC7 (FL5) IQ test (A21692, Beckman Coulter);
2. CD16 APC (FL6) ASRclone 3g8 (B008452110060, Beckman Coulter);
3. CD45 Chrome orange FL10 (B36294, Beckman Coulter);
4. CD3 (UCHT1) Pacific Blue™ FL (PB-514-T100, Exbio).

Po inkubaci s protilátkami byly vzorky lyzovány. Připravené zkumavky byly analyzovány na průtokovém cytometru NAVIOS (Beckman Coulter). Analýza naměřených dat byla provedena pomocí softwaru KALUZA.

Výsledky vyšetření byly hodnoceny s ohledem na referenční rozmezí normálních hodnot uNK pro danou metodu a danou laboratoř. Toto referenční rozmezí bylo stanoveno analýzou $n = 3\,431$ nálezů všech vzorků dané laboratoře jako 5.–95. percentil naměřených hodnot následovně:

1. NK buňky (CD56+CD3–) ze všech lymfocytů: 21–60 %;
2. absolutní počet NK buněk: $0,9–8,1 \times 10^5/\text{gram tkáňe}$
3. NK CD56++ bright ze všech lymfocytů: 18–55 %;
4. T buňky (CD3+) ze všech lymfocytů: 33–71 %;
5. NKT buňky (CD3+CD56+) ze všech lymfocytů: < 8 %;
6. CD56+CD16+ z NK buněk (cytotoxické NK, NKc): 7,5–25,0 %;
7. CD56+CD16 – z NK buněk (regulační NK, NKr): 73–91 %;
8. poměr NKr/NKc (index regulační/cytotoxické NK): 3–11,5.

Statistická analýza

Data byla analyzována s pomocí softwaru MedCalc® Statistical Software v. 22.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgie). Test normality dat byl proveden

Tab. 1. Základní popisné charakteristiky vyšetřené souboru 122 žen s poruchami plodnosti.

Tab. 1. Basic descriptive characteristics of the examined cohort of 122 women with fertility disorders.

Věk, roky, medián (IQR)	38,0 (34,4–40,0)
Délka trvání diagnózy neplodnosti, roky, medián (IQR)	5,9 (3,8–8,6)
BMI, medián (IQR)	23,0 (21,0–27,0)
FSH 1.–3. DC, IU/ml, medián (IQR)	8,06 (3,1–14,7)
LH 1.–3. DC, IU/ml, medián (IQR)	6,3 (3,0–14,9)
AMH, ng/ml, medián (IQR)	1,11 (0–12,8)
Počet předchozích vlastních IVF cyklů s punkcí folikulů, medián (min.–max.)	2 (1–10)
Počet předchozích embryotransferů s vlastními oocyty, medián (min.–max.)	3 (0–11)
Počet přechozích embryotransferů s donorskými oocyty, medián (min.–max.)	0,79 (0–13)
Počet předchozích spontánních potratů do 12. týdne gravidity, medián (min.–max.)	1,08 (0–7)
Parita, medián (min.–max.)	0,26 (0–2)

AMH – Anti-Müllerianý hormon, BMI – index tělesné hmotnosti, DC – den menstruačního cyklu, FSH – folikulostimulační hormon, IQR – interkvartilové rozmezí, IVF – *in vitro* fertilizace, LH – luteinizační hormon

AMH – Anti-Müllerian hormone, BMI – body mass index, DC – day of the menstrual cycle, FSH – follicle-stimulating hormone, IQR – interquartile range, IVF – *in vitro* fertilization, LH – luteinizing hormone

Shapiro-Wilksovým testem. Normalita rozložení proměnných nebyla potvrzena, proto byly dále použity neparametrické statistické metody. Spojité proměnné byly prezentovány jako mediány a mezikvartilové rozsahy (IQR), případně rozpětí minimálních a maximálních hodnot, kategoriální proměnné jako absolutní a relativní počty. K porovnání analyzovaných skupin byl použit Kruskal-Wallisův test pro spojité proměnné a Chí-kvadrát test pro kategoriální proměnné. Za statisticky významnou byla přijata hodnota $p \leq 0,05$.

Výsledky

Základní deskriptivní charakteristiky vyšetřené souboru uvádí tab. 1.

U žen starších 35 let byly častěji použity darované oocyty ($p < 0,001$). U žen s hodnotou indexu tělesné hmotnosti (BMI) převyšující 30 kg/m^2 bylo zaznamenáno signifikantně méně gravidit po IVF ET ($p = 0,006$) a častější použití darovaných oocytů ($p = 0,017$).

Výsledky uNK imunofenotypizace $n = 122$ žen byly roztrženy do čtyř skupin takto:

1. Normální nálezy, tj. relativní a absolutní počty všech sledovaných lymfocytárních subpopulací v referenčním

rozmezí. Tato skupina je dále v textu označována jako NORMAL.

2. Nízké absolutní a relativní počty uNK při normálním poměrném zastoupení NK buněk s regulačním a cytotoxickým fenotypem (tj. s normálním indexem NKr/NKc). Tento nálezy byl hodnocen jako nedostatečná imunitní aktivace uterinního buněčného mikroprostředí a dále v textu je označován jako LOW-IMMUNE profil uNK.

3. Normální relativní a absolutní počty uNK, ale poměr uNKr/uNKc abnormálně vychýlený ve prospěch uNKc s cytotoxickým fenotypem. Tento nálezy byl hodnocen jako cytotoxické buněčné mikroprostředí a označen jako OVER-IMMUNE profil uNK.

4. Snížené celkové (absolutní, relativní) počty uNK v kombinaci s abnormálním poměrem uNKc/uNKr vychýleným ve prospěch uNKc s cytotoxickým fenotypem. Tento nálezy byl klasifikován jako smíšený a označen jako MIXED-IMMUNE profil.

Zastoupení jednotlivých uNK imunofenotypů a absolutní a relativní počty buněčných populací v jednotlivých profích uNK uvádí tab. 2.

U 48 % ($n = 57$) vyšetřených žen nebyla nalezena patologie uNK, těmto pacientkám nebyla přidána k další léčbě technikami asistované reprodukce imunointervenční terapie. Z těchto 57 žen absolvovalo do 3 měsíců od vyšetření uNK embryotransfer 43 žen (75 %).

Zbýlých 52 % ($n = 65$) vyšetřených žen vykázalo při uNK imunofenotypizaci patologické výsledky. Z nich celkem $n = 57$ (88 %) absolvovalo do 3 měsíců od uNK imunofenotypizace embryotransfer. K embryotransferu byla indikována léčebná imunointervence, zastoupení jednotlivých léčebných protokolů uvádí graf 1.

Výsledky embryotransferu po uNK imunofenotypizaci s imunointervencí a bez imunointervence dle profilů uNK uvádí tab. 3. Vyplývá z ní, že nejvyšší míra dosažení klinické gravidity byla nalezena v léčené skupině OVER-IMMUNE, na druhém místě s jen mírně nižšími hodnotami byly výsledky v MIXED-IMMUNE skupině. Skupina LOW-IMMUNE se od neléčené NORMAL skupiny v míře dosažení klinické gravidity signifikantně nelišila (Chí-square 1,603; hodnota $p = 0,205$ na hladině významnosti 0,05), pregnancy rate v nich odpovídala

Tab. 2. Zastoupení sledovaných subpopulací lymfocytů v jednotlivých klinických skupinách.

Tab. 2. Lymphocyte subpopulations in individual clinical groups.

Populace uterinních lymfocytů	Medián (IQR)				P
	NORMAL n = 57	LOW-IMMUNE n = 12	MIXED-IMMUNE n = 28	OVER-IMMUNE n = 25	
NK buňky (CD56+CD3) ze všech lymfocytů, %	39,82 (33,04–47,04)	15,86 (13,20–16,87)	14,25 (13,36–16,72)	41,29 (36,46–52,07)	< 0,0001
absolutní počet NK buněk, 10 ⁵ buněk/gram tkáně	2,16 (0,94–4,18)	0,73 (0,32–0,99)	2,95 (1,28–5,20)	1,82 (0,53–3,8551)	0,0053
NK CD56++ bright ze všech lymfocytů, %	25,83 (26,64–45,17)	27,9 (16,33–48,20)	33,41 (25,13–42,80)	19,03 (12,02–26,15)	< 0,0001
T buňky (CD3+) ze všech lymfocytů	53,55 (44,53–61,89)	60,07 (39,08–76,36)	53,88 (49,24–67,16)	68,15 (59,44–79,41)	< 0,0001
NKT buňky (CD3+CD56+) ze všech lymfocytů, %	5,76 (3,60–7,04)	5,95 (4,03–7,82)	5,7 (4,54–6,83)	5,18 (3,90–8,35)	NS
CD56+CD16+ z NK buněk (cytotoxické NK), %	13,31 (9,63–17,30)	10,97 (8,05–14,32)	15,53 (10,44–21,0)	29,33 (25,67–33,52)	< 0,0001
CD56+CD16– z NK buněk (regulační NK), %	85,37 (81,83–89,51)	88,23 (84,25–91,15)	73,56 (67,41–78,25)	57,84 (62,77–71,72)	< 0,0001
poměr NKr/NKc (index reg/cytotox NK)	6,43 (4,70–9,30)	8,05 (5,90–11,42)	3,41 (2,69–8,41)	2,28 (1,88–2,76)	< 0,0001

NORMAL – fyziologické relativní a absolutní počty sledovaných lymfocytárních subpopulací;

LOW-IMMUNE – nedostatečná imunitní aktivace endometriálních lymfocytů, nízké absolutní a relativní počty uNK s normálním indexem NKr/NKc;

MIXED-IMMUNE – nižší celkové (absolutní, relativní) počty uNK a současně vysoké zastoupení uNKc;

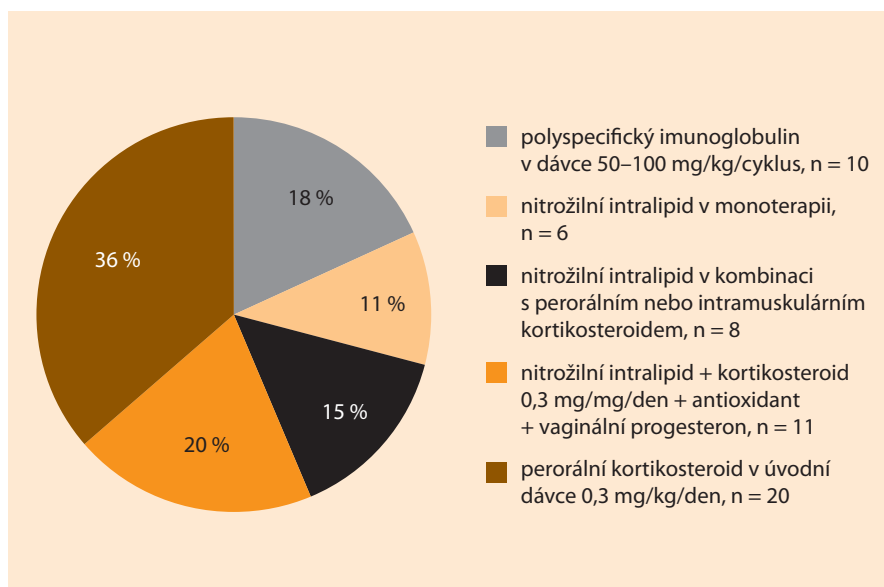
OVER-IMMUNE – cytotoxický profil uNK s normálním nebo vyšším relativní a absolutním počtem uNK, ale s poměrem uNKr/uNKc vychýleným ve prospěch uNKc (vysoké počty uNK s cytotoxickým fenotypem).

NORMAL – physiological relative and absolute lymphocyte counts;

LOW-IMMUNE – insufficient endometrial lymphocytes' immune activation, low absolute and relative numbers of uNK with normal NKr/NKc index;

MIXED-IMMUNE – low absolute/relative uNK counts with high share of uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxic uNK profile with normal or high relative and absolute uNK counts, and with the uNKr/uNKc ratio deflected to uNKc (high uNK counts with cytotoxic phenotype).


Graf 1. Léčebná imunointervence u žen s patologickým uNK imunofenotypem.

Graph 1. Immune-modifying treatment in women with pathological uNK immunophenotype.

průměrné hodnotě českého registru asistované reprodukce pro medián věku 38 let [9].

Dalším sledovaným parametrem byl časný potrat po embryotransferu (zamlklý nebo spontánní potrat do ukončeného 12. týdne těhotenství). Výsledky uvádí tab. 4. Nedostatečná imunitní aktivace uterinních lymfocytů (LOW-IMMUNE profil) byla signifikantně častěji sdružena s prvotrimestrální těhotenskou ztrátou.

Míru živě narozených dětí nebylo možné do doby vzniku této práce vyhodnotit, protože některé gravidity stále probíhaly. V souvislosti s léčbou technikami asistované reprodukce a konkomitantní imunomodulační terapií je však tento údaj nevýznamný, protože těhotenství může být v celém svém průběhu

Tab. 3. Míra dosažení klinické gravidity ve sledovaných skupinách (Chí-kvadrát test).

Tab. 3. Clinical pregnancy rates in the study groups (Chi-square test).

Klinická gravidita po ET	NORMAL	LOW-IMMUNE	MIXED-IMMUNE	OVER IMMUNE	p
ano	10	5	15	14	0,0014
ne	33	7	10	6	
pregnancy rate %	34,9	41,7	60	70	

NORMAL – fyziologické relativní a absolutní počty sledovaných lymfocytárních subpopulací;

LOW-IMMUNE – nedostatečná imunitní aktivace endometriálních lymfocytů, nízké absolutní a relativní počty uNK s normálním indexem NKr/NKc;

MIXED-IMMUNE – nižší celkové (absolutní, relativní) počty uNK a současně vysoké zastoupení uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxický profil uNK s normálním nebo vyšším relativní a absolutním počtem uNK, ale s poměrem uNKr/uNKc vychýleným ve prospěch uNKc (vysoké počty uNK s cytotoxickým fenotypem).

NORMAL – physiological relative and absolute lymphocyte counts;

LOW-IMMUNE – insufficient endometrial lymphocytes' immune activation, = low absolute and relative numbers of uNK with normal NKr/NKc index;

MIXED-IMMUNE – low absolute/relative uNK counts with high share of uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxic uNK profile with normal or high relative and absolute uNK counts, and with the uNKr/uNKc ratio deflected to uNKc (high uNK counts with cytotoxic phenotype).

Tab. 4. Potrat do ukončeného 12. týdne gravidity po embryotransferu (Chí-kvadrát test).Tab. 4. Miscarriage before the 12th week of pregnancy after embryo transfer (Chi-square test).

n	NORMAL	LOW-IMMUNE	MIXED-IMMUNE	OVER-IMMUNE	p
sonograficky prokázaný gestační váček po ET	10	5	15	14	< 0,0001
potrat do ukončeného 12. týdne gravidity	4	4	3	3	
%	40	80	20	21	

NORMAL – fyziologické relativní a absolutní počty sledovaných lymfocytárních subpopulací;

LOW-IMMUNE – nedostatečná imunitní aktivace endometriálních lymfocytů, nízké absolutní a relativní počty uNK s normálním indexem NKr/NKc;

MIXED-IMMUNE – nižší celkové (absolutní, relativní) počty uNK a současně vysoké zastoupení uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxický profil uNK s normálním nebo vyšším relativní a absolutním počtem uNK, ale s poměrem uNKr/uNKc vychýleným ve prospěch uNKc (vysoké počty uNK s cytotoxickým fenotypem).

NORMAL – physiological relative and absolute lymphocyte counts;

LOW-IMMUNE – insufficient endometrial lymphocytes' immune activation, = low absolute and relative numbers of uNK with normal NKr/NKc index;

MIXED-IMMUNE – low absolute/relative uNK counts with high share of uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxic uNK profile with normal or high relative and absolute uNK counts, and with the uNKr/uNKc ratio deflected to uNKc (high uNK counts with cytotoxic phenotype).

ovlivněno řadou faktorů, které nemají žádnou souvislost s IVF a podávanou léčbou.

Přehled použitých imunointervenčních postupů dle profilu uNK ve vztahu k dosaženým hodnotám pregnancy rate uvádí tab. 5. Vyplývá z ní, že intralipidy v kombinaci s kortikosteroidy u pacientek v OVER-IMMUNE a MIXED-IMMUNE profily byly sdruženy s nejvyšší mírou dosažení klinického těhotenství.

Diskuze

Předkládaná práce je příspěvkem k diskuzi o klinickém přínosu imuno-

fenotypizace uterinních NK buněk k diagnostice a léčbě poruch plodnosti. Retrospektivně analyzuje vliv různých imunofenotypů uNK na úspěšnost léčby pomocí technik asistované reprodukce. Jedním z klíčových poznatků této studie je identifikace různých imunofenotypů uNK a jejich vliv na úspěšnost embryotransferů a průkaz signifikantně vyšší míry dosažení klinické gravidity u žen, které byly na základě výsledků vyšetření uNK léčeny personalizovanou imunomodulační terapií.

Práci tak lze zařadit po bok studie německých autorů [10] prokazující

v souboru n = 147 pacientek s habituálním potrácením na vysoké zastoupení cytotoxických NK buněk v endometriu nebo k rakousko-německé práci z roku 2020 [11], která v souboru 613 žen s habituálním potrácením a 185 žen s opakovaným selháním implantace embrya dospěla k podobným závěrům.

Naše práce navazuje na studie Ulčové-Gallové et al. z let 2017–2018 [12,13], liší se ale použitou metodou analýzy uNK. Zmíněné pracovní skupině patří v ČR ve vyšetřování uNK priorita. K vyšetření uNK použili plzeňští autoři imunohistochemickou metodu, což je technika, která

Tab. 5. Léčebné protokoly dle jednotlivých imunofenotypů uNK a dosažení klinického těhotenství.

Tab. 5. Treatment protocols according to individual immunophenotypes of uNK and achievement of clinical pregnancy.

Léčebný postup	LOW-IMMUNE	MIXED-IMMUNE	OVER-IMMUNE	Klinická gravidita, n
intralipid v monoterapii	0	4	2	4/6 (66 %)
intralipid a kortikosteroid (p.o. nebo i.m.)	0	5	3	6/8 (75 %)
intralipid + kortikosteroid p.o. + antioxidant + progesteron	0	8	3	10/11 (91 %)
kortikosteroid p.o.	0	8	12	9/20 (45 %)
polyspecifický imunoglobulin	10	0	0	5/10 (50 %)

NORMAL – fyziologické relativní a absolutní počty sledovaných lymfocytárních subpopulací;

LOW-IMMUNE – nedostatečná imunitní aktivace endometriálních lymfocytů, nízké absolutní a relativní počty uNK s normálním indexem NKr/NKc;

MIXED-IMMUNE – nižší celkové (absolutní, relativní) počty uNK a současně vysoké zastoupení uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxický profil uNK s normálním nebo vyšším relativní a absolutním počtem uNK, ale s poměrem uNKr/uNKc vychýleným ve prospěch uNKc (vysoké počty uNK s cytotoxickým fenotypem).

NORMAL – physiological relative and absolute lymphocyte counts;

LOW-IMMUNE – insufficient endometrial lymphocytes' immune activation, = low absolute and relative numbers of uNK with normal NKr/NKc index;

MIXED-IMMUNE – low absolute/relative uNK counts with high share of uNKc;

OVER-IMMUNE – cytotoxic uNK profile with normal or high relative and absolute uNK counts, and with the uNKr/uNKc ratio deflected to uNKc (high uNK counts with cytotoxic phenotype).

umožňuje detekci specifických proteinů v buňkách tkáňových řezů. Tento postup zahrnuje fixaci a řezání tkáň, inkubaci s primárními a sekundárními protilátkami a vizualizaci pomocí mikroskopie a poskytuje informace o lokalizaci a expresi proteinů přímo v kontextu tkáňové architektury. Námi použitá metoda průtokové cytometrie umožňuje rychlou a kvantitativní analýzu fyzikálních a chemických vlastností buněk ve vzorku suspendovaném v kapalném médiu. Buňky procházejí proudem tekutiny přes laserový paprsek, který excituje fluorescenčně značené protilátky navázané na specifické buněčné povrchové antigeny. Detektory měří fluorescenční signály, což umožňuje stanovení počtu a typů buněk, jejich velikosti, granularity a exprese povrchových markerů. Domníváme se, že průtoková cytometrie je pro detailní a kvantitativní analýzu komplexních buněčných populací vhodnější, imunohistochemie je cennější pro lokalizaci proteinů v tkáňovém kontextu. Cytometrická analýza navíc umožňuje rychlou analýzu tisíců buněk za sekundu, což poskytuje statisticky významné množství dat v krátkém čase, poskytuje přesná kvantitativní data

o expresi sledovaných markerů, umí simultánně detekovat více markerů na jednotlivých buňkách pomocí různých fluorochromů, což umožňuje detailní fenotypizaci buněčných populací.

Přínos naší studie lze spatřovat též v tom, že analyzuje léčebné imunomodulační postupy, které byly k ovlivnění uterinního mikroprostředí použity. Naše výsledky se dosti přibližují personalizovaným léčebným postupům francouzských autorů Lédée et al. [14,15], byť samozřejmě imunologické profilování endometria provádí tato výzkumná skupina zcela odlišným způsobem [16]. Studie Lédée et al. hodnotila výsledky imunomodulační terapie v kohortě 215 žen, které byly léčeny:

- nízkodávkovým aspirinem a/nebo nízkomolekulárním heparinem;
- systémovými kortikosteroidy s aspirinem, nebo bez aspirinu, či heparinu;
- hydroxychlorochinem;
- intralipidy.

Léčené pacientky měly v této studii signifikantně vyšší míru kumulativního počtu živě narozených dětí než imunologicky neléčené ženy (43,0 vs. 34,8 %; $p = 0,04$), přičemž ženy léčené

systémovými steroidy a intralipidy měly ve srovnání s imunologicky neléčenými ženami až 2krát větší šanci na narození živého dítěte (OR 2,0 při 95% CI 1,1–3,7 pro kortikosteroidy a OR 1,8 při 95% CI 0,9–3,6 pro intralipidy).

Aktuálně již není sporu o tom, že úspěšná implantace plodu vyžaduje pečlivě řízené zapojení imunitního systému matky do procesu [17]. Jednou z možných příčin selhání implantace embrya nebo časně ztráty těhotenství mohou být aberantní imunitní funkce, avšak jasné důkazy pro klinický přínos testování dosud chybí. Je potřeba deklarovat, že existují jak studie a metaanalýzy dokládající význam uNK imunofenotypizace [18,19], ale i studie se zcela opačnými výsledky [20,21]. Evropská společnost pro humánní reprodukci a embryologii (ESHRE) proto aktuálně nedoporučuje uNK imunofenotypizaci k rutinnímu použití při diagnostice ženské neplodnosti [22]. Naše studie však naznačuje, že toto vyšetření může být přínosné v určitých klinických situacích, a to zvláště tehdy, pokud standardní diagnostické a terapeutické postupy selhávají. uNK imunofenotypizace poskytuje cenné informace

o stavu buněčné imunity v endometriu a může ovlivnit volbu léčebné strategie. Naše data naznačují, že personalizovaná léčebná imunointervence může vést k dosažení vyšší míry klinické gravidity. Tento přístup by mohl představovat nový standard péče u vybraných skupin pacientek, přispět k individualizaci léčby neplodnosti a zvýšit šanci na úspěšné těhotenství.

Naše práce má i slabá místa, ke kterým patří v první řadě relativně malý počet pacientek, a tedy možný výběrový bias, který by mohl ovlivnit výsledky. Jsme si vědomi toho, že nelze jednoznačně určit, zda byla imunomodulační terapie příčinou zlepšených výsledků, nebo zda k tomu přispěly i jiné faktory – klamná korelace (spurious correlation) může vést k chybným závěrům, pokud není pečlivě analyzována a interpretována. Obecným nedostatkem retrospektivních studií vč. naší je nemožnost randomizace a zaslepení. Nedostatečná standardizace v metodách měření a hodnocení výsledků mezi různými studii hodnotí cími fenotyp uNK komplikuje srovnávání našich zjištění s jinými výzkumy. Další limitací naší práce je nedostatek dlouhodobých údajů o bezpečnosti a účinnosti použitých imunomodulačních postupů, což podtrhuje potřebu dalšího výzkumu v této oblasti.

Závěr

Naše studie přináší nové poznatky o potenciálu imunofenotypizace uNK buněk a následné imunomodulační terapie v léčbě poruch plodnosti. Prezentovaná data naznačují možné klinické přínosy, zapotřebí je však dalšího výzkumu k potvrzení těchto zjištění a k objasnění mechanismů, které vedou ke zlepšení výsledků těhotenství. Je

nutné provést rozsáhlejší a lépe kontrolované studie, které by zahrnuly větší počet pacientek a standardizovaly diagnostické a terapeutické postupy. Pouze tak můžeme získat přesvědčivé důkazy, které by mohly podpořit širší klinické použití imunofenotypizace uNK buněk a s ní spojených terapeutických intervencí v oblasti reprodukční medicíny.

Literatura

1. Cristiani CM, Palella E, Sottile R et al. Human NK cell subsets in pregnancy and disease: toward a new biological complexity. *Front Immunol* 2016; 7: 656. doi: 10.3389/fimmu.2016.00656.
2. Sharma R, Das A. Organ-specific phenotypic and functional features of NK cells in humans. *Immunol Res* 2014; 58(1): 125–131. doi: 10.1007/s12026-013-8477-9.
3. Cuadrado-Torroglosa I, García-Velasco JA, Alecsandru D. Maternal-fetal compatibility in recurrent pregnancy loss. *J Clin Med* 2024; 13(8): 2379. doi: 10.3390/jcm13082379.
4. Kofod L, Lindhard A, Hviid TV. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. *Hum Immunol* 2018; 79(9): 693–701. doi: 10.1016/j.humimm.2018.07.003.
5. Aksu S, Çalıřkan E, Cakiroglu Y. Evaluation of endometrial natural killer cell expression of CD4, CD103, and CD16 cells in women with unexplained infertility. *J Reprod Immunol* 2016; 117: 70–75. doi: 10.1016/j.jri.2016.07.004.
6. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20(3): 429–438. doi: 10.1093/humupd/dmt056.
7. Tersoglio AE, Salatino DR, Tersoglio S et al. Normalization of endometrial histopathology and endometrial NK cells concentration predict successful pregnancy in repeated implantation failure. *JBRA Assist Reprod* 2021; 25(1): 59–70. doi: 10.5935/1518-0557.20200049.
8. Harrity C, Bereir MM, Walsh DJ et al. Moving from peripheral blood to local uterine immunophenotype analysis in patients with poor reproductive history: pilot study of a novel technique. *Ir J Med Sci* 2019; 188(3): 893–901. doi: 10.1007/s11845-018-1933-8.
9. ÚZIS ČR. Asistovaná reprodukce v roce 2020. 2020 [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008420/asistoreprodukce2020.pdf>.
10. Kuon RJ, Vomstein K, Weber M et al. The “killer cell story” in recurrent miscarriage: association between activated peripheral lymphocytes and uterine natural killer cells. *J Reprod Immunol* 2017; 119: 9–14. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.002.
11. Vomstein K, Voss P, Molnar K et al. Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2020; 141: 103166. doi: 10.1016/j.jri.2020.103166.
12. Ulčová-Gallová Z, Pešek M, Chaloupka P et al. Screeningové vyšetření endometriálních NK buněk u vybraných infertilních pacientek. 1. část – metodika a průběžné výsledky. *Ceska Gynekol* 2017; 82(5): 366–371.
13. Ulčová-Gallová Z, Pešek M, Haschová M et al. Výsledky léčby u vybraných infertilních pacientek s vysokou denzitou endometriálních NK buněk CD56+ a CD16+ druhá část. *Ceska Gynekol* 2018; 83(2): 115–118.
14. Cheloufi M, Kazhalawi A, Pinton A et al. The endometrial immune profiling may positively affect the management of recurrent pregnancy loss. *Front Immunol* 2021; 12: 656701. doi: 10.3389/fimmu.2021.656701.
15. Rahmati M, Lédée N. Targeted endometrial scratching: an example of endometrial diagnosis usage in reproductive medicine. *Front Immunol* 2020; 11: 589677. doi: 10.3389/fimmu.2020.589677.
16. Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenberg L et al. The next frontier in ART: harnessing the uterine immune profile for improved performance. *Int J Mol Sci* 2023; 24(14): 11322. doi: 10.3390/ijms241411322.
17. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Hum Reprod* 2015; 30(7): 1519–1525. doi: 10.1093/humrep/dev098.
18. Chen X, Marree N, Jiang L et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(6): 680.e1–680.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.010.
19. Marron K, Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(5): 837–846. doi: 10.1007/s10815-019-01427-8.

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

20. Donoghue JF, Paiva P, Teh WT et al. Endometrial uNK cell counts do not predict successful implantation in an IVF population. *Hum Reprod* 2019; 34(12): 2456–2466. doi: 10.1093/humrep/dez194.

21. Salazar MD, Wang WJ, Skariah A et al. Post-hoc evaluation of peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in predicting the risk of recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures. *J Reprod Immunol* 2022; 150: 103487. doi: 10.1016/j.jri.2022.103487.

22. ESHRE Add-ons working group. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. *Hum Reprod* 2023; 38(11): 2062–2104. doi: 10.1093/humrep/dead184.

ORCID autorů

K. Černá 0000-0003-1593-5899

P. Otevřel 0009-0004-6974-3061

Š. Luxová 0009-0003-5119-7587

L. Sedláčková 0009-0005-9805-2208

Doručeno/Submitted: 7. 10. 2024

Přijato/Accepted: 10. 10. 2024

MUDr. Karin Černá

Imunologická ambulance a laboratoř

GENNET s.r.o.

Na Poříčí 26

110 00 Praha 1

karin.cerna@gennet.cz

Stres a copingové strategie u nedobrovolně bezdětných žen a mužů v léčbě *in vitro* fertilizace

Infertility stress and coping strategies in women and men undergoing *in vitro* fertilization treatment

G. Ďurašková¹, R. Hampel², D. Dostál³

¹ Denní sanatorium Horní Palata, VFN v Praze

² Centrum asistované reprodukce Sanus, Pardubice

³ Katedra psychologie, FF UP v Olomouci

Souhrn: **Cíl:** Popsat strategie zvládání stresu (coping) a prožívaný stres v souvislosti s neplodností u mužů a žen podstupujících léčbu *in vitro* fertilizace (IVF). Zjistit, zda jsou mezi ženami a muži rozdíly v prožívání a zároveň vytipovat adaptivní a neadaptivní strategie pro zvládání neplodnosti. **Soubor a metoda:** Korelační studie, 162 pacientů s primární neplodností (99 žen a 63 mužů), kteří podstupovali léčbu IVF v Sanus Pardubice, vyplnili psychologické dotazníky Fertility Problem Inventory a COPE Inventory. **Výsledky:** Mezi muži a ženami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v míře prožívaného stresu. Nejčastěji užívali muži i ženy copingové strategie pozitivní reinterpretace, plánování a akceptace, muži užívali signifikantně častěji než ženy strategii zdrženlivost, potlačení a plánování, ženy užívaly signifikantně častěji než muži strategie využívání emoční sociální opory a náboženský coping. U žen i mužů signifikantně korelovala s celkovou mírou prožívaného stresu strategie popření v pozitivním směru, strategie pozitivní reinterpretace a akceptace v negativním směru. **Závěr:** Nedobrovolně bezdětné ženy a muži v léčbě IVF prožívají podobný stres, užívají ale mírně odlišné copingové strategie. Pro muže i ženy se jako adaptivní copingové strategie ukazují pozitivní reinterpretace a akceptace, jako neadaptivní popření.

Klíčová slova: léčba IVF – copingové strategie – stres – genderové rozdíly

Summary: **Aim:** To describe coping strategies and infertility stress in men and women undergoing *in vitro* fertilization (IVF) treatment. To determine whether there are differences in coping strategies between men and women and to identify adaptive and non-adaptive coping strategies for infertility. **Materials and methods:** A correlational study, where 162 patients (99 women and 63 men) with primary infertility undergoing IVF treatment at Sanus Pardubice completed the Fertility Problem Inventory and COPE Inventory psychological questionnaires. **Results:** There were no significant differences between women and men in experiencing infertility stress. The coping strategies used most frequently by both men and women were Positive Reinterpretation, Planning, and Acceptance; men used the strategies Restraint, Suppression, and Planning significantly more frequently than women; and women used the strategies Using Emotional Social Support and Religious Coping significantly more frequently than men. For both women and men, level of Global infertility stress significantly correlated with Denial in the positive direction and with Positive Reinterpretation and Acceptance in the negative direction. **Conclusion:** Involuntarily childless women and men in IVF treatment experience similar infertility stress, but use slightly different coping strategies. For both men and women, Positive Reinterpretation and Acceptance emerged as adaptive strategies, while Denial emerged as non-adaptive.

Key words: IVF treatment – coping strategies – stress – gender differences

Úvod

Situace nedobrovolné bezdětnosti, podobně jako její léčba pomocí umělého oplodnění (IVF – *in vitro* fertilizace), představuje pro celý pár značnou psychickou zátěž – stres [1]. Řada výzkumných

studii se v poslední době zaměřuje na zkoumání stresu v těch oblastech života, jichž se tato situace nejvíce dotýká. Zejména se mapuje stres prožívaný v oblasti partnerství [2,3], v oblasti sexuálního života [4,5], stres v oblasti sociálních

vztahů [6] a stres z nenaplněné potřeby rodičovství či z představy bezdětného života [2]. Z některých výzkumů vyplývá, že ženy jsou zasaženy stresem v souvislosti s neplodností více než muži [7,8]. Naším cílem bylo prozkoumat

toto téma i pro české prostředí; jak ženy a muži v léčbě IVF prožívají stres spojený s nedobrovolnou bezdětností a zda a jaké jsou mezi nimi rozdíly v tomto prožívání.

Vedle prožívaného stresu nás zajímaly také způsoby zvládnání stresu (copingové strategie), jakými se neplodné páry se svou situací nejčastěji vyrovnávají. Míra prožívané zátěže a její zvládnání je variabilní jak individuálně, tak je také do značné míry ovlivňována i kulturním prostředím [9]. S jinými reakcemi a pojetím neplodnosti se musí vyrovnávat lidé např. v Íránu [10], Číně nebo Vietnamu [11] a jinak ženy v západní Evropě [12]. Zajímalo nás tedy, jakými způsoby se vyrovnávají se situací nedobrovolné bezdětnosti české ženy a muži, kteří podstupují léčbu neplodnosti IVF.

Copingové strategie užívané ke zvládnání neplodnosti mohou souviset s tím, jak nakonec daný jedinec svou situaci prožívá. Řada výzkumů proto také hledá, které copingové strategie souvisí s nižším stresem [13] či s vyšší kvalitou života [14,15] nebo partnerskou spokojeností [16]. S jistou opatrností lze pak tyto strategie totiž označit za adaptivní, či neadaptivní pro zvládnání situace neplodnosti a její léčby IVF. Posledním cílem této studie bylo tedy sledování souvislostí mezi copingovými strategiemi a prožívaným stresem a hledání adaptivních, či neadaptivních způsobů zvládnání.

Hypotézy

V návaznosti na zjištění výše uvedených studií jsme formulovali následující hypotézy.

1. Existuje statisticky významný rozdíl v míře prožívaného stresu z neplodnosti mezi muži a ženami.
2. Muži a ženy volí v průměru rozdílné copingové strategie ke zvládnání stresu plynoucího z neplodnosti.
3. Mezi mírou stresu plynoucího z neplodnosti a copingovými strategiemi, které jedinec využívá, existuje statistická závislost.

Metoda

Soubor

Soubor tvoří ženy a muži, kteří podstupovali léčbu neplodnosti formou umělého oplodnění v centru asistované reprodukce Sanus v Pardubicích. Osloveno bylo celkem 133 párů. Celkový soubor nakonec tvořilo 99 žen (74 % z oslovených) a 63 mužů (47 % z oslovených), celkem 162 účastníků. Z toho u 63 párů vyplnili inventáře oba partneři a ze zbývajících 36 párů je odevzdala pouze žena. Příčina neplodnosti byla na straně ženy ve 35 %, na straně muže v 31 %, u obou z páru ve 29 %, idiopatická příčina v 5 %. Nejvyšší dosažené vzdělání bylo u mužů vysokoškolské u 27 %, středoškolské u 49 %, vyučeno u 24 %. U žen bylo vzdělání vysokoškolské u 49 %, středoškolské u 36 %, vyučeno u 15 %. Průměrná délka neplodnosti u párů byla 2,6 let, průměrný věk žen 31,8 let a průměrný věk mužů 34,2 let.

Použité metody

Fertility Problem Inventory – FPI [17,18] je inventář pro měření stresu souvisejícího s neplodností. Skládá se celkem ze 46 položek rozdělených do pěti subškál, kterými jsou:

1. stres v oblasti sociální;
2. stres v oblasti sexuální;
3. stres v oblasti partnerství;
4. škála odmítání bezdětného života;
5. škála potřeby rodičovství.

Součtem všech subškál se pak počítá celkový stres týkající se neplodnosti.

Respondent zaškrťává u každého z nabízeného tvrzení inventáře na šestibodové stupnici. Čím vyšší je hodnota, tím vyšší je míra prožívaného stresu. Psychometrické výzkumy v anglicky i neanglicky mluvících zemích potvrdily jeho dostatečnou validitu i reliabilitu [8].

Cope Inventory (COPE – Coping Orientation to Problems Experienced) [19,20] je inventář měřící strategie zvládnání stresu (úvodní instrukci jsme specifikovali na zvládnání stresu kolem neplodnosti a její léčby). Obsahuje 15 škál (COPE 1–15) po

čtyřech položkách. Vyšší skóre bodů znamená častější užívání dané strategie.

Procedura

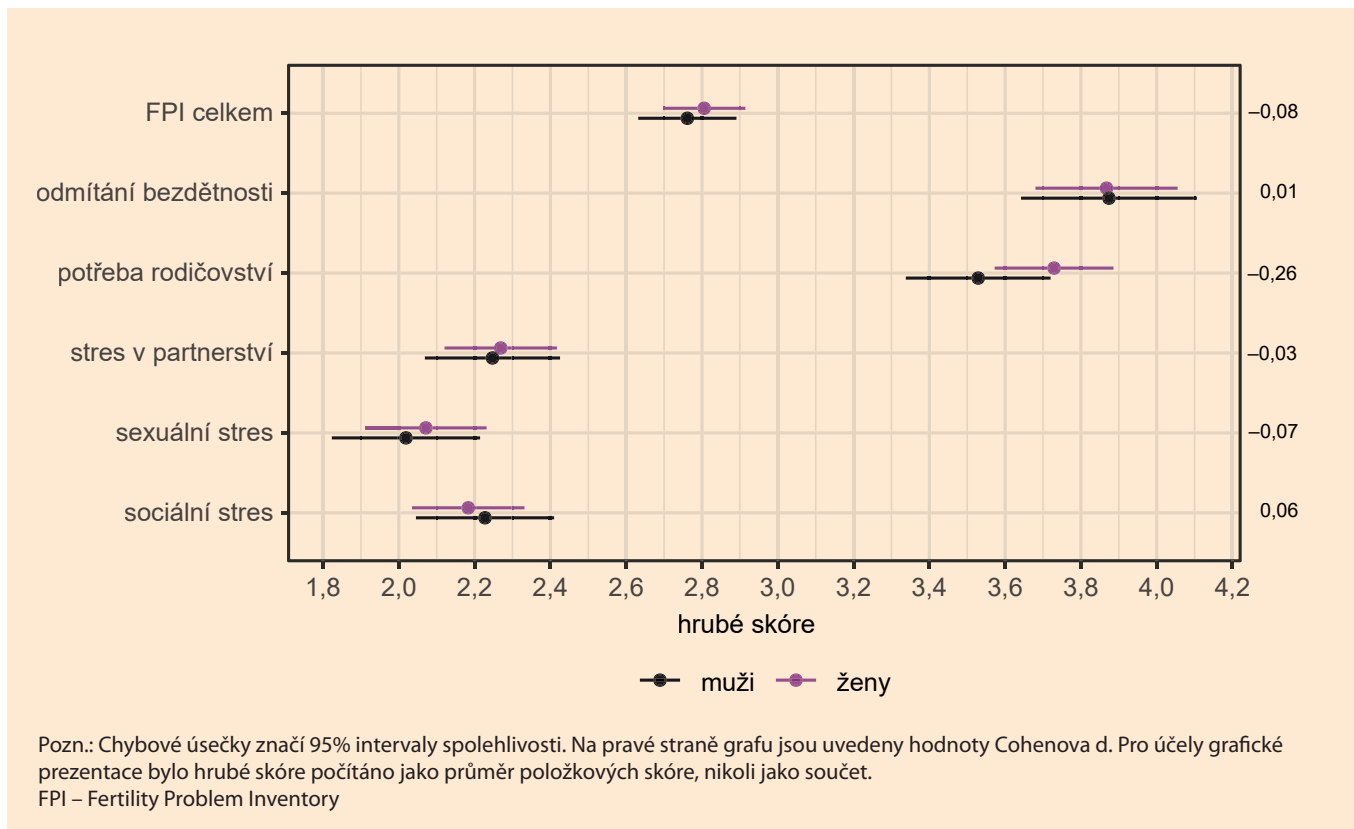
Výzkum probíhal v centru asistované reprodukce v Pardubicích mezi lety 2017 a 2022. K účasti byly pozvány všechny páry s primární infertilitou, které podstupovaly léčbu IVF. Do výzkumu nebyli pozváni ti, kteří podstupovali léčbu s dárcovskými gametami. Každý z léčeného páru (žena i muž) dostal samostatně k vyplnění psychologické inventáře FPI a COPE a zároveň informovaný souhlas. Výzkum byl schválen Etickou komisí při Prvním privátním chirurgickém centru SANUS Hradec Králové. Pacienti vyplňovali inventáře několik dní před odběrem oocytů.

Statistická analýza

Data byla analyzována v programu R 4.1.3 s pomocí balíčků psych [21], lme4 [22] a emmeans [23].

Výsledky škál inventáře COPE byly převedeny na relativní skóre. Relativní skóre vyjadřuje přínos každé stupnice zvládnání vzhledem ke všem stupnicím dohromady, čímž se eliminuje zkreslení způsobené rozdílným stylem odpovědi mužů a žen [24]. Ženy mají totiž tendenci v těchto typech výzkumu [25] při hodnocení copingových stylů odpovídat souhlasně častěji než muži. V naší studii je průměrné hrubé skóre škál COPE u žen 9,18, zatímco u mužů 8,41 ($t(160) = 4,60$; $p < 0,001$; Cohenovo $d = 0,74$).

Pro srovnání průměrných skóre u mužů a žen byl použit lineární model se smíšenými efekty. Tento postup byl zvolen z důvodu, že se do výzkumu řada účastníků zapojila v párech, a nelze tedy očekávat, že je splněna podmínka nezávislosti jednotlivých pozorování. Při srovnání mužů a žen byl do statistického modelu vedle pevného faktoru pohlaví zahrnut i náhodný faktor číslo páru. K ověření statistické významnosti faktoru pohlaví byla použita Waldova statistika t . Míra účinku byla kvantifikována s pomocí Cohenova D modifikovaného pro použití



Obr. 1. Srovnání prožívaného stresu mužů a žen.

Fig. 1. Comparison of stress experienced by men and women.

v rámci modelů se smíšenými efekty. Jedná se o rozdíl mezi průměrným skórem mužů a žen vyděleným odmocninou součtu reziduálního rozptylu a rozptylu náhodného faktoru číslo páru (pro odvození takto definované směrodatné odchylky viz Snijders et al. [26]).

Síla závislosti mezi škálami inventáře COPE a FPI byla kvantifikována s pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Pro srovnání korelačních koeficientů u skupiny mužů a žen byl použit test popsaný v Steiger [27].

Korelační struktura zachycená prostřednictvím rozsáhlé tabulky koeficientů nemusí být pro čtenáře přehledná. Tutéž informaci proto zobrazujeme vedle tabulky i graficky. Matici korelačních koeficientů jsme převedli odečtením od čísla 2 na matici vzdáleností a jednotlivé škály s pomocí mnohorozměrného škálování promítli do dvourozměrného prostoru. Pro redukci dimenzionality byl využit algoritmus popsaný v Gower [28].

Výsledky

Srovnání prožívaného stresu (FPI) a copingových strategií (COPE) u mužů a žen

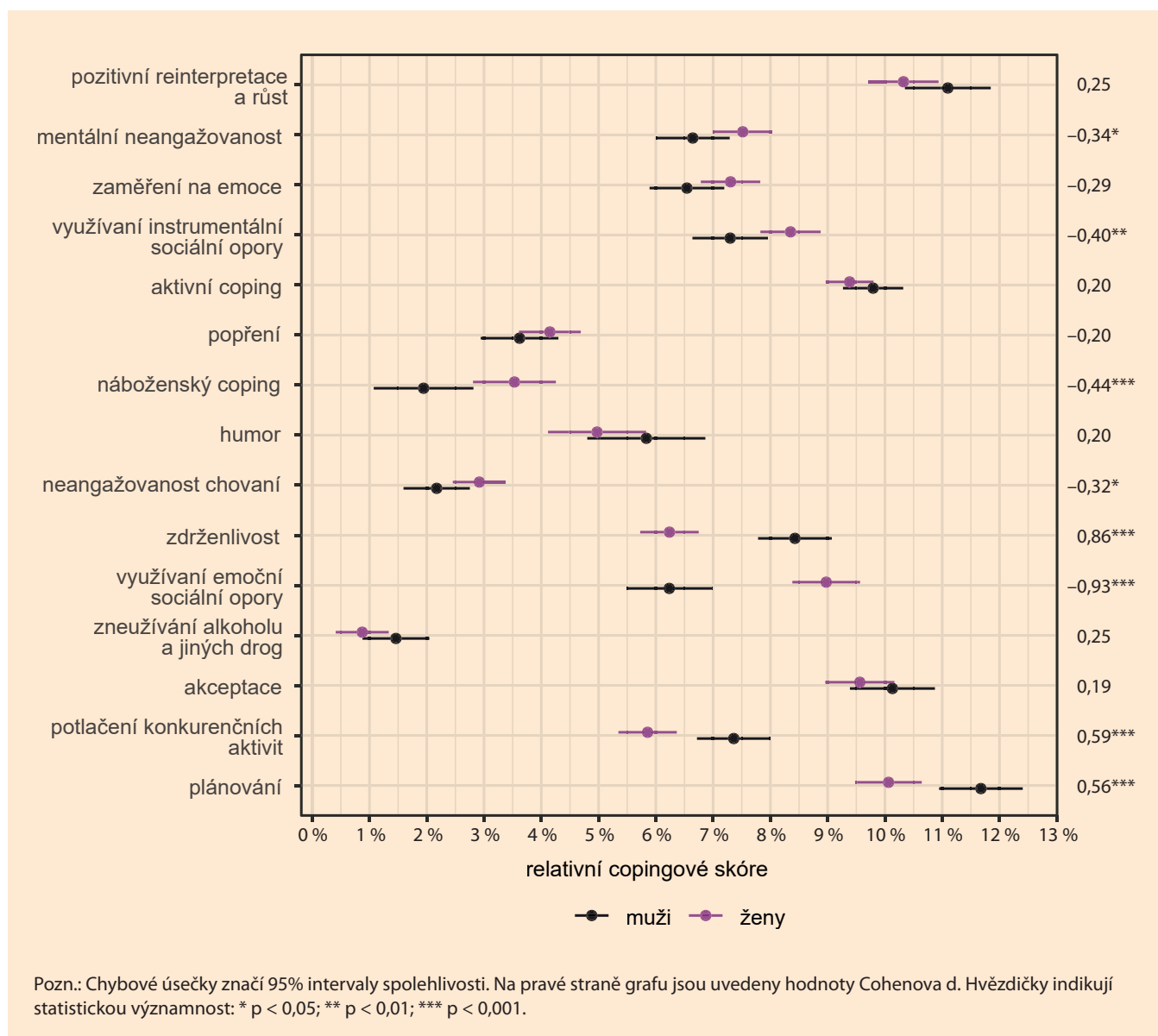
Při porovnání hrubých skóre jednotlivých škál inventáře FPI nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v míře prožívaného stresu mezi muži a ženami. První hypotézu tedy můžeme zamítnout. Největší rozdíl (přibližně čtvrt směrodatné odchylky) byl nalezen na škále potřeba rodičovství, kde ženy skórovaly v průměru výše. Podrobné výsledky znázorňuje obr. 1.

Vedle porovnání hrubých skóre škál inventáře FPI jsme celou proceduru zopakovali i pro relativní skóre škál inventáře COPE. Signifikantní rozdíly v relativních copingových skóre u mužů a žen jsme pozorovali celkem na osmi škálách inventáře COPE. Tyto rozdíly jsou nejpatrnější na škále vyhledávání emoční sociální opory, kde skórují ženy výš než muži téměř o jednu celou směrodatnou odchylku, a na škále zdrženlivost,

kde vyšších hodnot dosahují naopak muži. Muži ve srovnání se ženami dále uvádějí signifikantně častější využívání strategií potlačení konkurenčních aktivit a plánování. Ženy pak častěji využívají náboženský coping, hledání instrumentální sociální opory, mentální vzdání se a neangažovanost chování. Při aplikaci Bonferroniho korekce pro mnohonásobné testování rozdíl u posledních tří jmenovaných škál však již nedosahuje požadované statistické významnosti. Druhou stanovenou hypotézu tedy můžeme přijmout. Skupinové průměry relativních copingových skóre s konfidenčními intervaly a výsledky statistických testů znázorňuje obr. 2.

Vztah prožívaného stresu a zvolených copingových strategií

Souvislosti mezi škálami FPI a jednotlivými copingovými strategiemi zachycuje tab. 1. Z celkového počtu 15 copingových strategií jich 9 signifikantně



Obr. 2. Srovnání copingových strategií u mužů a žen.

Fig. 2. Comparison of coping strategies in men and women.

koreluje s celkovou mírou stresu z neplodnosti – tři v negativním a šest v pozitivním směru. Na hladině významnosti 0,1 % ($p < 0,001$) s celkovou mírou stresu signifikantně koreluje strategie popření v pozitivním směru, strategie pozitivní reinterpretace a akceptace v negativním směru. Třetí hypotézu můžeme přijmout.

Korelační koeficienty v tab. 1 jsou získány z celého souboru, bez ohledu na to, zda jde o muže, či ženy. Při výpočtu korelačních koeficientů zvláště pro muže a ženy a porovnání pomocí statistického

testu [27] jsme našli pouze u jediné dvojice korelačních koeficientů signifikantní rozdíl ($p = 0,04$). Tento výsledek naznačuje srovnatelnou korelační strukturu u obou podsouborů.

Vztah škál FPI a COPE znázorňuje též obr. 3. Z grafu vzniklého pomocí mnoho-rozměrného škálování 3 je patrné, které copingové strategie jsou nejtěsněji spojeny s přítomností stresu z neplodnosti. Nejtěsnější vazbu zejména vůči sexuálnímu stresu a stresu v partnerství pozorujeme u strategie popření, případně

neangažovanosti chování, u jedinců silně prožívajících potřebu rodičovství a odmítajících bezdětnost pak narážíme na zaměření na emoce a náboženský coping. Mezi další strategie provázející vysokou mírou stresu z neplodnosti patří mentální neangažovanost, užívání návykových látek a potlačení konkurenčních aktivit.

Naopak u jedinců, kteří prožívají nejmenší míru stresu z neplodnosti, se nejčastěji setkáváme s humorem, akceptací a pozitivní reinterpretací situace.

Tab. 1. Spearmanovy korelační koeficienty škál inventářů COPE a FPI.

Tab. 1. Spearman correlation coefficients of COPE and FPI inventory scales.

	Stres sociální	Stres sexuální	Stres v partnerství	Potřeba rodičovství	Odmítání bezdětného života	Celkový stres
Pozitivní reinterpretace a růst	-0,18*	-0,32***	-0,20*	-0,27***	-0,19*	-0,31***
Mentální vzdání se	0,13	0,14	0,15	0,14	-0,05	0,15
Ventilace emocí	0,14	0,22**	0,11	0,19*	0,1	0,25**
Hledání instrumentální sociální opory	-0,10	-0,08	0	0,22**	0,19*	0,08
Aktivní coping	-0,03	-0,06	-0,09	-0,11	-0,09	-0,11
Popření	0,07	0,30***	0,14	0,27***	0,26***	0,29***
Náboženský coping	0,16*	0,17*	0,06	0,15	0,1	0,17*
Humor	-0,15	-0,23**	-0,04	-0,22**	-0,10	-0,22**
Neangažovanost chování	0,13	0,32***	0,27***	0,01	-0,02	0,19*
Zdrženlivost	-0,13	0,03	0	-0,09	0,07	-0,07
Vyhledávání emoční sociální opory	-0,04	-0,18*	-0,17*	0,16*	0,03	-0,03
Užívání návykových látek	0,1	0,18*	0,16*	0,07	0,02	0,16*
Akceptace	-0,22**	-0,24**	-0,15	-0,30***	-0,25**	-0,35***
Potlačení konkurenčních aktivit	0,16*	0,15	0,02	0,21**	0,13	0,22**
Plánování	0,03	-0,13	-0,16*	-0,15	-0,09	-0,14

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

COPE – Coping Orientation to Problems Experienced, FPI – Fertility Problem Inventory

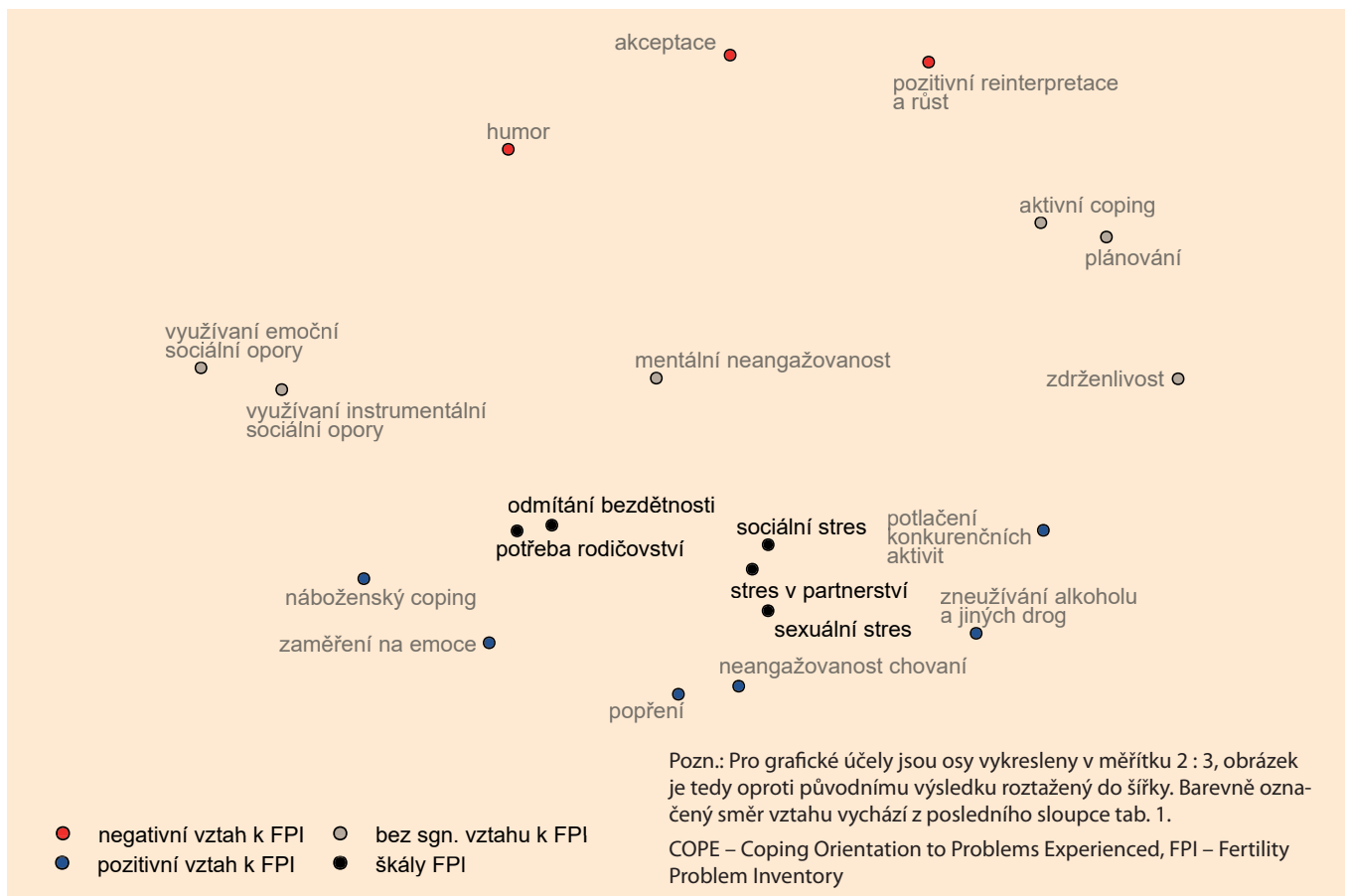
**Obr. 3. Blízkost jednotlivých škál inventářů COPE a FPI zobrazená s pomocí mnohorozměrného škálování.**

Fig. 3. Proximity of individual scales of the COPE and FPI inventories displayed using multidimensional scaling.

Tab. 2. Souvislost FPI a dalších proměnných.

Tab. 2. Relationship between FPI and other variables.

Proměnná	Ženy		Muži	
	r	p	r	p
věk	-0,15	0,15	0,00	0,99
počet let neplodnosti	-0,18	0,07	0,15	0,24
pokus léčby IVF	0,06	0,58	0,17	0,18
nositel příčiny		0,26		0,62

FPI – Fertility Problem Inventory, IVF – *in vitro* fertilizace

Vztah prožívaného stresu k dalším proměnným

Kromě korelací mezi použitými inventáři jsme prozkoumali souvislost prožívaného stresu a dalších proměnných, jmenovitě věku, délky neplodnosti, pokusu léčby IVF, který partneři podstupovali, a u koho byla nalezena příčina neplodnosti. Síla vztahu byla kvantifikována v případě kvantitativních proměnných s pomocí Spearmanova korelačního koeficientu, v nominálním případě proměnné nositel příčiny (úroveň muž, žena, oba, neznámá) byl použit Kruskalův-Wallisův test. Analýza byla provedena zvláště u mužů a žen. U žádné proměnné nebyl nalezen signifikantní vztah, korelační koeficienty a p-hodnoty shrnuje tab. 2.

Diskuze

Prožívaný stres u žen a mužů podstupujících léčbu IVF

Do výzkumu jsme pozvali celé páry, které vstupovaly do léčby IVF, zúčastnilo se ho ale nakonec méně mužů než žen. Podobné zkušenosti se objevují napříč řadou studií v oblasti neplodnosti [29,30]. Nižší ochota mužů vyjadřovat se k potížím s plodností se obvykle vysvětluje buď citlivostí tématu, neochotou mužů mluvit o osobních věcech a o emocích, nebo celkově vysokou stigmatizací tématu [31].

Pro zkoumání prožívaného stresu v souvislosti s infertilitou jsme využili inventář FPI, který je v podobných studiích velmi rozšířený [7,11]. Zjišťuje prožívání v pěti různých oblastech, které

jsou neplodností nejvíce ohroženy. Při porovnávání těchto jednotlivých oblastí mezi sebou se nám ukázalo, že ženy i muži prožívají největší stres ve škálách potřeby rodičovství a odmítání bezdětnosti. V těchto dvou škálách jsou vyjádřeny pocity, že rodičovství je hlavním smyslem a náplní života (např.: „*Být rodičem je pro mne mnohem důležitější cíl než dobrá kariéra.*“) a obavy z toho, že život bez dítěte nemůže být prožit šťastně („*Bezdětné páry nemohou být stejně šťastné jako ty, které děti mají.*“). Zdá se, že neplodnost je u žen a mužů nejvíce ohrožen jakýsi hlavní cíl a smysl života jak osobního („*Co si pamatuji, vždy jsem chtěl/a být rodičem.*“), tak partnerského („*Pro mé manželství je dítě nezbytné.*“). Shodné výsledky přinesly i zahraniční výzkumy [7,8,11].

Třetí nejvíce stresující oblastí v porovnání s ostatními škálami je škála prožívaného stresu v partnerství. Jde o vyjádření nesouladu, pocitů nepochopení ze strany druhého partnera a vyjádřené obavy o budoucnost vztahu. Naměřené hodnoty ve škále partnerského stresu a sociálního stresu jsou v našem výzkumu téměř identické, podobně se jejich vzájemné pořadí střídá i ve výše zmíněných zahraničních výzkumech. Ve shodě s těmito výzkumy se ukazuje i v naší studii jako nejméně stresující oblast sexuality, která obsahuje položky vyjadřující ztrátu potěšení ze sexuality, starosti provázející sexuální styk a pocity snížení sexuální atraktivity. Zdá se, že sexualita je pro páry nejméně stresující, když ji porovnáváme s ostatními oblastmi, které s neplodností souvisejí.

Naše výsledky ukazují, že ženy i muži prožívají situaci neplodnosti podobným způsobem. Na celkový prožívaný stres z neplodnosti nemělo u žen ani u mužů vliv, kolikátý pokus léčby IVF podstupovali, u koho byla nalezena příčina neplodnosti ani jejich věk a délka neplodnosti. Zároveň se v naší studii oproti některým zahraničním studiím [7,8,25] neukázalo, že by se ženy v souvislosti s neplodností stresovaly signifikantně více než muži. Domníváme se, že mužské prožívání neplodnosti má patrně svá specifika, jak ukazují i kvalitativní studie [32], ale míra prožívaného stresu se jeví v našem výzkumu podobná.

Strategie zvládnání stresu u žen a mužů podstupujících léčbu IVF

Dalším z cílů naší práce bylo prozkoumat copingové strategie žen a mužů podstupujících umělé oplodnění.

Při srovnání relativních skóre u jednotlivých strategií (měřených inventářem COPE) se ukázalo, že ženy se nejčastěji vyrovnávají s neplodností pomocí strategie pozitivní reinterpretace, plánování a akceptace. Podobné výsledky přinesly i zahraniční studie [25,29].

Nejméně často ženy využívaly ke zvládnání neplodnosti strategie náboženský coping (byť tuto strategii využívají signifikantně častěji než muži), neangažovanost chování a užívání návykových látek [15]. V naší studii se ukázalo, že tyto strategie se vyskytují nejméně často i u mužů.

Muži se podle výsledků našeho výzkumu nejčastěji vyrovnávají s neplodností a její léčbou pomocí strategií plánování, pozitivní reinterpretace a akceptace, tedy pomocí podobných strategií jako jejich partnerky. Oproti ženám ale muži signifikantně častěji využívají strategie plánování a zdrženlivost („*Krotím se, abych nevyvedl něco zbrklého.*“ „*Nic nedělám, dokud nenastane příznivější situace.*“) a potlačení konkurenčních aktivit („*Nedovoluji, aby jiné myšlenky nebo aktivity odváděly moji pozornost od problému.*“ „*Ostatní činnosti ponechávám stranou, abych se na to mohl soustředit.*“).

Signifikantně méně oproti ženám využívají muži strategii vyhledávání emocionální sociální opory a náboženský coping. Tyto poznatky odpovídají i klinickým zkušenostem, kdy se ukazuje, že muži se při vyrovnávání s neplodností snaží zaměřovat především na problém a jeho řešení a držet své emoce pod kontrolou, zatímco ženy potřebují daleko více sdílet své prožívání se svým okolím a nacházet v něm oporu [25].

Copingové strategie a jejich souvislosti s prožívaným stresem u žen a mužů podstupujících léčbu IVF

Vztahy mezi copingovými strategiemi a celkovým prožívaným stresem jsme zkoumali pomocí Spearmanových korelačních koeficientů. Ukázalo se, že čím více ženy i muži využívají copingové strategie pozitivní reinterpretace a akceptace, tím nižší stres v souvislosti s neplodností prožívají. Tento náš výsledek je shodný s jinými studii, kde se strategie pozitivní reinterpretace pojí s nižším prožíváním stresu v souvislosti s neplodností nebo s vyšším prožíváním životní spokojenosti [15,33,34]. Obě zmíněné strategie (pozitivní reinterpretace, akceptace) můžeme tedy s jistou opatrností označit za adaptivní pro zvládnání situace neplodnosti a její léčby. Tyto strategie se projevují tím, že pacienti chtějí danou situaci a její problémy vzít vážně a učit se s ní žít. Získanou zkušenost se pak snaží využít i ke svému osobnímu růstu a hledají i něco dobrého na tom, co se jim děje. V klinické praxi by bylo proto dobré tyto copingové strategie u pacientů posilovat.

Naopak se zvýšením celkového stresu u žen i mužů významně souvisela copingová strategie popření. Tento výsledek nalezneme i v řadě zahraničních studií [33,34]. Jde o strategii, která se vyznačuje odmítáním věřit, že problém skutečně existuje; pacienti mají snahu jednat tak, jako kdyby problém nebyl skutečný („*Předstírám, jako by se to vlastně ani nedělo.*“ „*Říkám sám sobě, že to není pravda.*“). Tato strategie se ukazuje

jako neadaptivní pro zvládnání situace neplodnosti pro muže i ženy.

Implikace do klinické praxe

Ukazuje se, že muži jsou situací nedobrovolně bezdětnosti zasaženi podobně jako jejich partnerky a vnitřně prožívají podobný stres. Ženy a muži se však snaží zvládat prožívaný stres trochu odlišnými způsoby, ženy jsou orientovány více na emoční podporu, muži se snaží spíše plánovat a své emoce kontrolovat. Péče o psychické prožívání by tak měla být zaměřena na oba partnery, kteří podstupují IVF, a zároveň zohledňovat i jejich odlišnosti. Jako vhodné se jeví u žen i u mužů podporovat adaptivní strategie zvládnání stresu – pozitivní reinterpretaci a akceptaci, naopak nepodporovat popření.

Závěr

V naší výzkumné studii se ukázalo, že mezi ženami a muži není významný rozdíl v prožívání stresu v souvislosti s neplodností. Nejvyšší stres prožívají muži i ženy ve škálách potřeba rodičovství a odmítání bezdětného života, které vyjadřují ztrátu životního smyslu či cíle, pokud by dítě nakonec neměli.

V užívání copingových strategií nacházíme u žen a mužů řadu podobností. Nejčastěji se vyrovnávají s neplodností pomocí strategií pozitivní reinterpretace, plánování a akceptace. Muži oproti ženám významně častěji využívají strategii plánování, zdrženlivost a potlačení konkurenčních aktivit, ženy oproti mužům zase využívají významně častěji strategii vyhledávání emocionální sociální opory a náboženský coping.

Za adaptivní strategie (související s nižším stresem) pro ženy i muže můžeme označit strategie pozitivní reinterpretace a akceptace. Jako neadaptivní se naopak ukazuje strategie popření.

Literatura

1. Ďurašková G, Peterson B. Posttraumatic growth in women with a long-standing experience of involuntary childlessness. *J Hum Psychol* 2022. doi: 10.1177/00221678211068291.

2. Kiesswetter M, Marsoner H, Luehwink A et al. Impairments in life satisfaction in infertility: associations with perceived stress, affectivity, partnership quality, social support and the desire to have a child. *Behav Med* 2020; 46(2): 130–141. doi: 10.1080/08964289.2018.1564897.

3. Tao P, Coates R, Maycock B. Investigating marital relationship in infertility: a systematic review of quantitative studies. *J Reprod Infertil* 2012; 13(2): 71–80.

4. Radoš SN, Vraneš HS, Tomić J et al. Infertility-related stress and sexual satisfaction: a dyadic approach. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2022; 43(1): 18–25. doi: 10.1080/0167482X.2020.1752658.

5. Facchin F, Somigliana E, Busnelli A et al. Infertility-related distress and female sexual function during assisted reproduction. *Hum Reprod* 2019; 34(6): 1065–1073. doi: 10.1093/humrep/dez046.

6. Martins MV, Peterson B, Costa P et al. Interactive effects of social support and disclosure on fertility-related stress. *J Social Personal Relationships* 2013; 30(4): 371–388. doi: 10.1177/0265407512456672.

7. Awtani M, Mathur K, Shah S et al. Infertility stress in couples undergoing intrauterine insemination and *in vitro* fertilization treatments. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10(3): 221–225. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_39_17.

8. Donarelli Z, Gullo S, Coco G et al. Assessing infertility-related stress: the factor structure of the Fertility Problem Inventory in Italian couples undergoing infertility treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2015; 36(2): 58–65. doi: 10.3109/0167482X.2015.1034268.

9. Greil A, Slauson-Blevins K, McQuillan J. The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociol Health Illn* 2010; 32(1): 140–162. doi: 10.1111/j.1467-9566.2009.01213.x.

10. Parniyani F, Pour Tohidi H. Iranian-Islamic culture and infertility treatments. *J Jahrom University Med Sci* 2014; 11: 226.

11. Truong LQ, Luong TB, Tran TH et al. H. Infertility-related stress, social support, and coping of women experiencing infertility in Vietnam. *Health Psychol Report* 2022; 10(2): 129–138. doi: 10.5114/hpr.2022.113437.

12. van Balen F, Bos HM. W. Infertility, culture, and psychology in worldwide perspective. *J Reprod Infant Psych* 2004; 22(4): 245–247. doi: 10.1080/02646830412331298299.

13. Khalid A, Dawood S. Social support, self-efficacy, cognitive coping and psychological distress in infertile women. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302(2): 423–430. doi: 10.1007/s00404-020-05614-2.

14. Benyamini Y, Gozlan M, Weissman A. Normalization as a strategy for maintaining quality of life while coping with infertility in a pronatalist culture. *Int J Behav Med* 2017; 24(6): 871–879. doi: 10.1007/s12529-017-9656-1.

15. Ďurašková G, Sobotková I, Hampl R et al. Životní spokojenost a copingové strategie žen, které podstupují své první umělé oplodnění

- (IVF). *E-psychologie* 2016; 10(1): 47–62. Dostupné z: <https://e-psychologie.eu/clanek/254>.
16. Chaves C, Canavarro MC, Moura-Ramos M. The role of dyadic coping on the marital and emotional adjustment of couples with infertility. *Fam Process* 2019; 58(2): 509–523. doi: 10.1111/famp.12364.
17. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertil Steril* 1999; 72(1): 54–62. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00164-8.
18. Ďurašková G. Prožívání nedobrovolně bezdětných žen a mužů a jeho souvislosti s výsledky léčby neplodnosti. Olomouc 2019. Disertační práce (Ph.D.). FFUP Olomouc.
19. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989; 56(2): 267–283. doi: 10.1037/0022-3514.56.2.267.
20. Tichý M. Osobnostní proměnné a zvládání zátěže u sociálních pracovníků a učitelů. *Psychologie a její kontexty* 2011; 2(2): 87–97. Dostupné z: http://psychkont.osu.cz/full-text/2011/Tichy_2011_2.pdf.
21. Revelle W. Procedures for Personality and Psychological Research, Northwestern University, Evanston, Illinois, USA, 2022. [online]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=psych> Version = 2.2.5.
22. Bates D, Mächler M, Bolker B et al. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw* 2015; 67(1): 1–48. doi: 10.18637/jss.v067.i01.
23. Russel VL. Emmeans: estimated marginal means, aka least-squares means. 2022 [online]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>.
24. Folkman S, Lazarus RS. Manual for the ways of coping questionnaire. Palo Alto (CA): Consulting Psychologist Press 1988.
25. Peterson BD, Newton CR, Rosen KH et al. Gender differences in how men and women who are referred for IVF cope with infertility stress. *Hum Reprod* 2006; 21(9): 2443–2449. doi: 10.1093/humrep/del145.
26. Snijders TA, Bosker R. Modeled variance in two-level models. *Sociol Methods Res* 1994; 22(3): 342–363. doi: 10.1177/0049124194022003004.
27. Steiger JH. Tests for comparing elements of a correlation matrix. *Psychol Bull* 1980; 87(2): 245–251. doi: 10.1037/0033-2909.87.2.245.
28. Gower JC. Some distance properties of latent root and vector methods used in multivariate analysis. *Biometrika* 1966; 53(3/4): 325–338. doi: 10.2307/2333639.
29. Bayley TM, Slade P, Lashen H. Relationships between attachment, appraisal, coping and adjustment in men and women experiencing infertility concerns. *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2827–2837. doi: 10.1093/humrep/dep235.
30. Thorsby K, Gill R. It's different for men. Masculinity and IVF. *Men Masc* 2004; 6(4): 330–348. doi: 10.1177/1097184X03260958.
31. Slepčiková, L. Nedobrovolná bezdětnost jako sociologické téma. *Sociologický časopis* 2006; 42(5): 937–951. doi: 10.13060/00380288.2006.42.5.05.
32. Hanna E, Gough B. Experiencing male infertility: a review of the qualitative research literature. *Sage Open* 2015; 5(4): 1–9.
33. Aflakseir A, Zarei M. Association between coping strategies and infertility stress among a group of women with fertility problem in Shiraz, Iran. *J Reprod Infertil* 2013; 14(4): 202–206.
34. Benyamini Y, Gefen-Bardarian Y, Gozlan M et al. Coping specificity: the case of women coping with infertility treatments. *Psychol Health* 2008; 23(2): 221–241. doi: 10.1080/14768320601154706.

ORCID autorů

G. Ďurašková 0000-0002-5544-152X
D. Dostál 0000-0001-5489-7907

PhDr. Mgr. Gabriela Ďurašková, Ph.D.
Denní sanatorium Horní Palata
VFN v Praze
U Nemocnice 499/2
128 08 Praha
gabriela.duraskova@gmail.com

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: První autor této práce byl podpořen programem Univerzitní výzkumná centra UK č. UNCE/24/SSH/019.

Dedication: The first author of this work was supported by the program of the University Research Center of the UK no. UNCE/24/SSH/019.

Vaskulární endoteliální faktor D potenciální prediktor a screeningový marker karcinomu ovaria

Vascular endothelial growth factor D potential predictor and screening marker in ovarian carcinoma

M. Náležinská, J. Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, MOÚ, Brno
Lékařská fakulta, MU, Brno

Souhrn: Úvod: Dosud stále platí, že pozdní záchyt onemocnění karcinomem vaječníku je zásadní příčina jeho špatné prognózy. Zatím nebyl identifikován žádný dostatečně senzitivní a zároveň specifický marker ani kombinace markerů a zobrazovacích metod, které by jednoznačně umožňovaly záchyt časných, potenciálně dobře kurabilních stadií a dále prebiopticky diferencovaly skupinu ultrazvukově špatně odlišitelných benigní lézí od maligních tumorů. V designu retrospektivní studie byly zkoumány hladiny sérového vaskulárního endoteliálního faktoru D (VEGF-D). VEGF-D má vztah k nádorem indukované angiogenezi, lymfangiogenezi a remodelaci cév s efektem facilitace metastazování a zlepšené distribuce kyslíku a živin pro nádorovou tkáň. Na druhou stranu lymfatická síť slouží jako bariéra proti nádorové diseminaci a je to transportní systém pro imunitně činné elementy v potlačování nádorového bujení. Cílem studie bylo prověřit, zda existuje rozdíl v hladinách sérového VEGF-D ve skupině pacientek s maligními tumory, s benigními lézemi vaječníku a u zdravých kontrol bez patologického nálezu na adnexech.

Metody: Retrospektivně bylo zhodnoceno 162 sér odebraných předoperačně a uchovaných procesem mrazení v biobance v letech 2022–2023. Testovaný soubor byl stratifikován na základě histopatologického výsledku vyšetření adnex na skupinu maligních tumorů ($n = 54$), skupinu benigních lézí ($n = 47$) a skupinu zdravých kontrol ($n = 61$). Ke statistickému vyhodnocení parametrů byly použity metody deskriptivní statistické analýzy. Pro porovnání sérových hladin VEGF-D byly použity neparametrické testy. Všechny analýzy byly uvažovány na hladině významnosti 5 %. Sérový VEGF-D byl analyzován metodou ELISA Quantikine® Human VEGF D R&D Systems a hodnoty byly odečteny spektrofotometricky na readeru TECAN. **Výsledky:** Výsledek srovnání deskriptivních statistických parametrů je ve vyšetřovaném souboru statisticky významný ($p = 0,00067$) pro rozdíl mezi hodnotami sérového VEGF-D v souboru benigních lézí a maligních tumorů. Dále existuje statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pacientek s maligními tumory a mezi zdravými kontrolami ($p = 0,0008$). Mezi hodnotami u pacientek s benigními lézemi a u zdravých kontrol nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ($p = 0,4308$). Ve srovnání s konvenčním markerem CA125 korelovala patologicky zvýšená hladina sérového CA125 s nízkou hodnotou sérového VEGF-D u pacientek s maligními tumory. Stejná shoda panovala ve srovnání s markerem HE4: vysoké sérové hladiny HE4 byly ve skupině pacientek s maligním tumorem doprovázeny nízkou hladinou VEGF-D, navíc v bodovém grafickém zobrazení se jasně stratifikovala skupina pacientek s maligními tumory od skupiny benigních lézí a zdravých kontrol. **Závěr:** S ohledem na získané výsledky má vyšetřování sérové hladiny VEGF-D potenciál diagnostického testu s přínosem ke stratifikaci obtížně prebiopticky diferencovatelných adnextumorů.

Klíčová slova: gynekologická onkologie – ovariální karcinom – lymfangiogeneze – VEGF-D

Úvod

Důvodem k evaluaci screeningového potenciálu vaskulárního endoteliálního faktoru D (VEGF-D) je přetrvávající absence metody nebo jejich kombinace zachycující karcinom vaječníku v časném, potenciálně dobře kurabilním

stadiu. Stále platí, že pozdní záchyt onemocnění karcinomem vaječníku je zásadní příčina jeho špatné prognózy. Pětileté přežití ve skupině pokročilých onemocnění nepřesahuje 30 % oproti více než 90% přežití ve skupině časných fází onemocnění. Dosud neexistuje

populační screeningová metoda. První hypotéza, kterou jsme postulovali, je, že sérová hodnota VEGF-D bude využitelná pro screeningové účely. Druhou hypotézou a cílem výzkumné práce je ověření přínosu hodnoty sérové hladiny VEGF-D v prebioptickém diagnostickém

Summary: Introduction: Until now, it is still true that late detection of ovarian cancer is a major cause of its poor prognosis. So far, no sufficiently sensitive and specific marker or combination of markers and imaging methods has been identified that would unambiguously allow the detection of early potentially highly-curable stages and furthermore prebiologically differentiate a group of poorly distinguishable benign lesions from malignant tumours on ultrasound. In a retrospective study design, serum levels of vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) were investigated. VEGF-D is related to tumour-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, and vascular remodelling with the effect of facilitating metastasis and improved oxygen and nutrient distribution into tumour tissue. On the other hand, the lymphatic network serves as a barrier against tumour dissemination and is a transport system for immune-active elements in suppressing tumorigenesis. The aim of this study was to investigate that there is a difference in serum VEGF-D levels in a group of patients with malignant tumours, benign ovarian lesions, and healthy controls without pathological findings in the adnexa. **Methods:** 162 sera collected preoperatively and preserved by a freezing process in a bio-bank in 2022–2023 were retrospectively evaluated. The test set was stratified on the basis of histopathological results of the adnexal examination into the malignant tumour group (N = 54), benign lesion group (N = 47), and healthy control group (N = 61). Descriptive statistical analysis methods were used for the statistical evaluation of the parameters. Nonparametric tests were used to compare serum VEGF-D levels. All analyses were considered at a significance level of 5%. Serum VEGF-D was analysed by ELISA Quantikine® Human VEGF D R&D Systems and values were read spectrophotometrically on a TECAN reader. **Results:** The result of the comparison of descriptive statistical parameters was statistically significant (P = 0.00067) for the difference between serum VEGF-D levels in the set of benign lesions and malignant tumours. Furthermore, there was a statistically significant difference between the values of patients with malignant tumours and healthy controls (P = 0.0008). No statistically significant difference was found between the values of patients with benign lesions and healthy controls (P = 0.4308). Compared to the conventional marker CA125, pathologically elevated serum CA125 levels correlated with low serum VEGF-D levels in patients with malignant tumours. The same concordance was observed in comparison with the HE4 marker: high serum HE4 levels were accompanied by low VEGF-D levels in the group of patients with malignant tumours; moreover, the dot plot clearly stratified the group of patients with malignant tumours from the group of benign lesions and healthy controls. **Conclusion:** In view of the results obtained, the investigation of serum VEGF-D levels has the potential of a diagnostic test with a contribution to the stratification of the difficult of prebiologically differentiating adnexal tumours.

Key words: gynaecologic oncology – ovarian carcinoma – lymphangiogenesis – VEGF-D

protokolu adnextumorů. Zejména nás zajímal přínos v řešení ultrazvukově obtížně diferencovatelné skupiny adnextumorů, jako jsou ovariální fibromy, thékomy, některé borderline tumory či kystomy u mladých pacientek plánujících těhotenství, kde je snaha minimalizovat zbytečné operační vstupy. Diagnóza adnextumorů se stanovuje histologicky z celého bezpečně odstraněného tumoru. Biopsie z tumorů, které jsou lokalizovány pouze v oblasti adnex, bez šíření na okolní orgány a peritoneum, se nedoporučuje pro riziko upstagingu. Naopak pokročilá stadia s metastatickými procesy na peritoneu či v omentu jsou indikována k biopsii buď metodami intervenční radiologie, nebo v rámci diagnostické laparoskopie před zahájením neoadjuvantní systémové léčby.

Termín karcinom vaječnicku v současné době zahrnuje široké spektrum histopatologických entit, které mají původ v maligních kmenových buňkách pocházejících z mülleriánského traktu. Patří sem karcinom vaječnicku, vejcovodu

a karcinomy primárně diagnostikované na pobřišnici – primární peritoneální karcinom. Karcinom vaječnicku nepatří mezi časté nádory a jeho celoživotní riziko v geneticky nezátížené populaci se pohybuje kolem 2 % [1]. Incidence za rok 2021 byla v ČR 17,36 nových případů na 100 000 žen, což odpovídá v absolutních číslech 925 nových pacientek za rok. Mortalita se pohybuje kolem 700 případů za rok (11,6/100 000/rok) [2]. Z dat Národního onkologického registru (NOR) je zřejmé, že oba parametry incidence a mortalita mají mírně klesající trend, nicméně tento fakt je obtížné interpretovat [2].

Pro karcinom vaječnicku neexistuje populační screeningová metoda, a to ani v rámci rizikových skupin. Požadavky na populační test jsou vysoké: co nejvyšší senzitivita (minimálně 75 %) a specifita (99,6 %) [3,4]. V průběhu minulých let bylo organizováno několik klinických studií prověřujících kombinace vaginálního ultrazvuku a panelu sérových nádorových markerů, avšak bez úspěchu na vyšší podíl záchytu časných fází

onemocnění s lepší nadějí na úplné vyléčení. Nejstarší studií byla americká PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial), která zkoumala účinnost screeningových programů na vyjmenované typy karcinomů [3,5]. Další studií byla UKTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening), využívala kombinaci zobrazovací metody (vaginálního ultrazvuku) a panelu sérových markerů. I když multimodální screening vedl k dřívější detekci karcinomu vaječnicku, vliv na snížení úmrtnosti nebyl prokázán [6,7]. UKFOCSS (UK Familial Ovarian Cancer Screening Study) se zaměřila na ženy s vysokým rizikem rakoviny vaječnicku v důsledku rodinné anamnézy nebo genetické predispozice (nosičství BRCA1, BRCA2 mutace a Lynchova syndromu), tedy screening omezený na rizikovou skupinu pacientek. Nábor probíhal mezi lety 2007 a 2012. Vyšetřování probíhalo formou tzv. ROCA modelu (risk of ovarian cancer algorithm), kdy ženy absolvovaly à 4 měsíce odběr na stanovení sérové hodnoty markeru CA125 a jednou ročně

vaginální ultrazvuk. V průběhu studie byla každá pacientka sledovaná 4,5 roku. Ani v tomto uspořádání nebyly získány výsledky směřem ke snížení úmrtnost. Avšak určitá schopnost včasné detekce lokalizovaného karcinomu vaječníku s indikací radikální operace a dobrým výhledem na úplné uzdravení takové pacientky prokázána byla. Algoritmus ROCA dle výsledků této studie představuje alternativu pro ženy ze skupiny nosiček hereditárních syndromů, pokud odmítají radikální risk redukující salpingooforektomii (preventivní chirurgická resekce obou vaječníků a vejcovodů) [8].

V současné době se uznává tzv. duální model patogeneze karcinomu ovaria [9], který stratifikuje ovariální karcinomy do dvou hlavních typů na základě tkáň původu, histologických charakteristik, typu prekurzorové léze, molekulárních změn a hereditárních genetických predispozic. Celkem je rozřazeno pět subtypů, i když s ohledem na soudobé poznatky z mutační analýzy i dualistický koncept je model zpochybňován. Poslední klasifikace dle Světové zdravotnické organizace (WHO) karcinomů ženského genitálního traktu z roku 2020 nepoužívá typ I a typ II, ale pět hlavních typů ovariálních karcinomů:

- high-grade serózní karcinom (HGSC, 70 %);
- endometrioidní karcinom (EC, 10 %);
- světlobuněčný karcinom neboli clear cell karcinom (6–10 %);
- low-grade serózní karcinom (LGSC, 5 %);
- mucinózní karcinom (MC, 3–4 %).

I tyto skupiny ale do budoucna mohou být rozštěpeny v souvislosti s očekávanými poznatky na základě molekulárních studií [9–12].

Histologicky nejčastějším typem jsou high-grade serózní karcinomy (HGSC) s vysokou proliferací nádorových buněk. Obecně se jedná o karcinomy chemosenzitivní. Často dojde i k remisi navozené chemoterapií, avšak pravidelně dochází k relapsu a progresi

onemocnění, která je pak obtížně léčitelná. Z molekulárně biologického hlediska jde převážně o nádory s chromozomální nestabilitou, která je doprovázena inaktivací tumor supresorového genu *TP53*. Celkově jde o nádory se špatnou prognózou, které jsou zodpovědné za většinu úmrtí na ovariální karcinom [9,10].

Dosud rozpoznané prekurzorové léze pro HGSC jsou STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) a SCOUT (Secretory Cell Outgrowth). SCOUT je termín pro drobné proliferace sekretorických buněk a pravděpodobně představuje rané stadium v kaskádě, která vede k tvorbě STIC a HGSC. STIC je považován za hlavní prekurzorovou lézi pro HGSC, nachází se ve fimbriální části sliznice vejcovodu a často vykazuje mutace v *TP53* ještě před vznikem HGSC. Epitel vejcovodu je místem vzniku mnoha HGSC [9,13]. Předpokládá se, že léze STIC po deskvamaci může vycestovat z fimbriálního konce vejcovodu a implantovat na pánevní peritoneum, ovarium, viscerální peritoneum kteréhokoliv nitrobršního orgánu. Jednou z popsaných minimálně invazivních cest, jak zachytit deskvamované buňky z prekurzorové léze STIC ve vejcovodu, jsou výplachy dělohy a vejcovodů s následnou analýzou získané tekutiny – IUL (intrauterinní laváž). Studijní skupina prof. Speisera vyvinula a patentovala speciální trojcestný katétr (tzv. Speiser Catheter Ovartec GmbH, Illingen, Německo) k výplachu dutiny děložní a proximální části vejcovodu v ambulantním designu, za sterilních podmínek a v lokální anestezii. Proces si lze přestavit podobně jako zavádění intrauterinního tělíska. Dosud neznáme publikační výstupy ze studie prof. Speisera [14,15].

V diagnostickém protokolu se zásadně využívají tumor markery. Sérové tumor markery jsou snadno dostupné, vyšetření je obvykle ekonomicky málo nákladné, s minimální invazivitou pro pacientku. Přesto se na tomto poli mnoho podstatných změn využitelných populačně od dob zavedení markeru

CA125 v roce 1988 neudálo. Přes svou nízkou specifitu zůstává sérová hladina CA125 zlatým standardem v klinických diagnostických protokolech. Ke zvýšení specifity vyšetření existují různé multivariantní panely, které k CA125 doplňují další markery, např. index ROMA, OVA1 nebo RMI. Mnoho klinických studií se zabývalo i ostatními potenciálně využitelnými tumor markery: např. cirkulující miRNA, test metylace, cirkulující nádorová DNA (ctDNA), protilátky proti nádorovým antigenům (AABs) [4]. K identifikaci jednoznačného markeru ani panelu markerů s přesahem směrem k časně detekci ovariálního karcinomu a k prodloužení celkového přežití tak zatím nedošlo [4].

CA125 je membránově asociovaný glykoprotein exprimovaný všemi tkáňmi původně z Müllerových ductů. Embryogeneticky se jedná o diferenciací antigen celomového epitelu a bronchiálního epitelu. S tím souvisí i omezená orgánová specifita. Cut-off pro fyziologickou sérovou hladinu je dohodou stanoveno obvykle na 35 kU/l. Rosen et al. prokázali, že pouze 79 % serózních karcinomů ovaria elevuje nad normu sérovou hladinu, u ostatních 21 % je sérová hladina v normě. V časných stádiích onemocnění má pouze 50 % karcinomů ovaria elevovanou hladinu nad normu. Z epitelových karcinomů ovaria nejvíce zvyšují sérovou hladinu CA125 serózní adenokarcinomy, nejméně světlobuněčné, mucinózní a endometrioidní [16–18]. Specifita je nízká, více než 60 % pacientek s elevovanou hodnotou CA125 netrpí karcinomem ovaria. Elevace CA125 byla zjištěna v průběhu menstruačního cyklu, v těhotenství, u benigních tumorů ovaria (zejména fibromy a fibrothékomy), při pánevní zánětlivé nemoci, při divertikulitidě, při endometrióze, adenomyóze, při jiných maligních onemocněních, jako je karcinom prsu, pankreatu, plic, kolorekta, jater, dělohy a žaludku [4,17,19]. ROCA (Risk of Ovarian Cancer) je analýza, která hodnotí trend sérové hladiny

markeru CA125, tzn. nehodnotí jednotlivé měření, ale dynamiku hodnot v čase.

HE4 byl poprvé identifikován v epitelu distální epididymis v 90. letech 20. století výzkumnou skupinou Pacific Northwestern Research Institute v Seattlu, kteří předpokládali, že se jedná o specifický epididymální tkáňový marker protein, který se účastní procesu maturace spermií [20]. HE4 protein se fyziologicky nevyskytuje ve tkáních ovaria, je over-exprimován ve tkáních karcinomu ovaria, odkud je secernován do extracelulárního prostředí a do krevního řečiště [21]. Souvislost HE4 s karcinomem ovaria byla poprvé publikována Hellstromem et al. v roce 2003 [22].

Z provedených výzkumů víme, že má vysokou specifitu 96 %, avšak nízkou senzitivitu 67 %. Má vyšší senzitivitu pro časná stadia ovariálního karcinomu. Nebývá elevován u fyziologického menstruačního cyklu, gravidity či benigních stavů, jako jsou myomatóza a benigní adnextumory [23]. Avšak není specifický pouze pro ovariální karcinom, k jeho elevaci dochází i u karcinomu endometria, plic, prsu a u mezoteliomu. Hladiny HE4 je nutno korelovat v souvislosti s věkem a menopauzálním stavem. S věkem dochází ke zvyšování sérové hladiny HE4. Rovněž je nutno zohledňovat úroveň renálních funkcí a anamnestické informace o užívání hormonální antikoncepce a o kouření. Pro pacientky se sníženou hodnotou glomerulární filtrace se doporučuje korelovat hladinu HE4 na tuto úroveň jako tzv. HE4ren marker. V souvislosti se všemi uvedenými faktory senzitivita i specifita vyšetření HE4 klesá [24]. HE4 má ale i jiné souvislosti než diagnostické a prognostické. Z dalších výzkumů se nyní ukazuje, že HE4 se svou podstatou chová jako antiproteáza a má důležitou roli v procesech karcinogeneze, v metastazování, v angiogenezi a v modelaci imunitních odpovědí v nádoru asociovaném mikroprostředí [24–28]. Zajímavý je vztah HE4 a rodiny VEGF, kterým se zabývá James et al. Z jejich výzkumů bylo

postulováno, že sérová hladina HE4 koreluje s úrovní mikrovaskulární density [28]. Dále HE4 suprimuje cytotoxické funkce mononukleárů i tumor infiltrujících lymfocytů a celkově působí zásadní pokles imunokompetence v nádorovém mikroprostředí. HE4 není pouhým markerem, ale silným promotorem, který vede ke vzniku agresivních charakteristik ovariálního karcinomu. Níže ve výsledcích našeho výzkumu uvádíme zajímavou shodu mezi hodnotami sérového HE4 a sérového VEGF-D u ovariálního karcinomu oproti rameni pacientek s benigním adnextumorem a oproti zdravým kontrolám.

Takzvaný ROMA index byl představen výzkumným týmem Moore et al. a byl schválen k užívání v diagnostice ovariálního karcinomu v 2010, neboť má větší diagnostickou sílu než užití samotných tumorových markerů CA125 a HE4. Index ROMA je diagnostický nástroj používaný k odhadu rizika malignity ovariálních nádorů. Tento algoritmus je založen na kombinaci dvou sérových markerů a menopauzálního statusu pacientky. Výsledkem je procentuální hodnota, která představuje riziko malignity. Vyšší hodnota ukazuje na větší pravděpodobnost, že nádor je zhoubný [29]. Metaanalýza 5 954 případů retrospektivně hodnocených ukázala 90% senzitivitu a 91% specifitu. Dále bylo zjištěno, že diagnostická přesnost u časných stadií ovariálního karcinomu dosahuje 83 % a senzitivita je vyšší u postmenopauzálních pacientek [29,30]. Nicméně jiné studie zase tuto efektivitu ROMA zpochybnilly [31].

Dosud nebyl nalezen marker nebo jejich panel, který by překonal dosud zlatý standard – sérovou hladinu CA125, který je zatím nejvíce klinicky využíván i přes svou malou specifitu a nízkou senzitivitu v časných stadiích [32–42].

Vaskulární endoteliální faktory – regulace angiogeneze a lymfangiogeneze

Nádorová indukce angiogeneze je jedním ze získaných znaků definujících

maligní tumor (spolu s poškozenou regulací buněčného cyklu, deregulací apoptózy, schopností pronikat přes bazální membránu) a je původním konceptem Judah Folkmana rozvíjeným od 70. let 20. století [43]. V nádorech je regulace angiogeneze patologicky změněna přepnutím na angiogenní fenotyp – angiogenní switch, ke kterému dochází v raných fázích karcinogeneze. Dochází k němu skokově při vychýlení rovnováhy proangiogenních a antiangiogenních faktorů [44]. Impulzy pro výdej proangiogenních faktorů jsou jednak epigenetické, jednak genetické. Z epigenetických je nejdůležitější hypoxie. Regulace výdeje vaskulárních endoteliálních faktorů v závislosti na tenzi kyslíku se účastní tumor supresorový gen *VHL* (von Hippel-Lindau), který za normoxie potlačuje výdej VEGF degradací transkripčního faktoru HIF-1 α (hypoxií indukovaný faktor 1 α). Angiogenní přepnutí je facilitováno expresí onkogenů v nádorových buňkách. Mezi genetické faktory patří např. aktivované onkogeny nebo mutace p53 [43,45].

Potlačování nádorem indukované angiogeneze je v současné době jedním z pilířů moderní cílené onkologické léčby (monoklonální protilátky proti angiogenním faktorům, kompetitivní inhibitory receptorů, inhibitory signálních drah).

Ovariální karcinom je metabolicky náročné onemocnění, právě novotvorba cév je odpovědí na zvýšenou poptávku po kyslíku a živinách. Za angiogenezi včetně lymfangiogeneze je zodpovědná rodina vaskulárních endoteliálních faktorů (VEGF). Jedná se o faktory odvozené od krevních destiček (PDGF – platelet derived growth factors), což je jejich původní název. Rodina VEGF zahrnuje: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF (placental growth factor – placentární růstový faktor). Stimulují proliferaci, migraci a přežití aktivovaných endotelových buněk. Za fyziologických okolností jsou esenciální v době embryogeneze. VEGF jsou za fyziologických

podmínek produkovány zejména fibroblasty, za patologických podmínek také nádorovými buňkami. Angiogeneze v organismu dospělé ženy se odehrává pouze v místě hojení ran, ve fertilním věku v endometriu folikulární fáze a v corpus luteum ovaria. Jedná se o složitý proces, mimo aktivovaných endotelií se na něm podílejí hladké svalové buňky, pericyty, adipocyty, fibroblasty, krevní destičky, makrofágy a další. Jejich produkty – angiogenní substance (VEGF, interleukiny, angiopoetiny, proteázy) – nastolují proces označovaný jako proangiogenní synergismus podléhající zpětnovazebným regulacím [44,46]. Vyšetřování hladin VEGF v séru je komplikované procesem krevní srážlivosti. Celkově proces srážení krve zahrnuje komplexní interakce mezi koagulačními faktory, destičkami, endoteliálními buňkami a růstovými faktory, což může vést ke změnám v sérových hladinách různých vaskulárních faktorů, vč. VEGF [44].

V maligní tkáni je proces angiogeneze chaotický, dochází k alternativní novotvorbě cév. Tyto nádorové cévy jsou nevyzrálé, neuspořádané, strukturálně deficientní, bez souvislé bazální membrány, a téměř zcela bez vnější vrstvy podpůrných pericytů. To vede k vysokému průniku plazmy do intersticia (leakage), častému krvácení nebo naopak ke trombózám. Není výjimkou propojování arteriol s venulami se vznikem zkratů. Všechny tyto jevy vedou ke zvýšenému intratumorálnímu tlaku a dalšímu zhoršování hypoxie v tumoru, což zpětnovazebně podporuje další angiogenezi [44–46].

VEGF se s různou specificitou a afinitou váže na tři typy receptorů. Receptory VEGFR-1 a VEGFR-2 jsou exprimovány na povrchu endotelových buněk krevních cév (VECs – vascular endothelial cells), VEGFR-3 se nachází především na povrchu endotelových buněk lymfatických cév (LECs – lymphatic endothelial cells). VEGFR-1 slouží k signalizaci v době embryogeneze. I když má VEGF asi desetinásobně vyšší afinitu

k VEGFR-1, signalizace spouštěná tímto receptorem je velice slabá [44], kanoická angiogeneze probíhá vazbou na VEGFR-2. Lymfangiogeneze je řízena přes VEGFR-3 [47,48]. Důležitým poznatkem je to, že se VEGFR-1 vyskytuje v solubilní formě, ve které funguje jako negativní regulátor angiogeneze. Vazba VEGF na receptory je ještě posílena koreceptory: neuropilin 1 nebo 2 (NRP-1/2). Neuropiliny byly původně identifikovány v neuronech, mají pleiotropní funkci, zasahují nejen do regulace angiogeneze a lymfangiogeneze, ale také do imunitních reakcí, do procesu invaze a metastazování, do rezistence k antiangiogenní terapii [49].

Nejpotentnějším a nejvíce prozkoumaným členem rodiny VEGF je VEGF-A. Byl objeven v roce 1989 a byl označován jako faktor cévní permeability (VPF – vascular permeability factor). Název souvisí s tím, že je padestátisickrát potentnější v permeabilitě cévní stěny než histamin. Ve starší literatuře, před objevem ostatních členů rodiny VEGF, je označován bez dalšího písmenného indexu. Fyziologicky je nezastupitelný v embryonální angiogenezi, jeho vyblokovaním na myším embryonálním modelu uhynou embrya v časně fázi vývoje [48]. Patologicky je VEGF-A produkován endotelovými buňkami kooptovanými nádorem, což vede ke zmíněné chaotické angiogenezi. Stupeň vaskularizace tumorů se označuje termínem (mikro)vaskulární denzita a její posouzení má význam právě v ultrazvukové diagnostice pánevních tumorů (v dopplerovském módu a barevném škálování). Benigní léze jsou typicky avaskulární [50]. Monoklonální protilátka proti VEGF-A bevacizumab je v gynekologické onkologii součástí terapeutického portfolia ovariálního karcinomu a metastatického a rekurentního karcinomu čípku děložního již mnohé roky.

Lymfangiogeneze ve vztahu k biologii nádorů je stále předmětem intenzivního výzkumu často s protichůdnými závěry. Na první poznatky o využití lymfatické

vaskulatury nádorem k šíření v organismu a zakládání metastáz navazují další: lymfangiogeneze v tumorech může být asociovaná s navozením imunosuprese, resp. imunotolerance [51–76], čímž se i vysvětluje, proč tumory s hustou sítí lymfatických cév mají horší prognózu. Zcela proti tomu jdou poznatky ze studií na nádorových tkáňových modelech, kde byl podáván VEGF-C s efektem regrese lymfatických cév [77]. Nyní je známo, že lymfatické uzliny, aby mohly sloužit nádorovým buňkám jako podpůrná struktura, musí projít signifikantní remodelací, zejména metabolickou [78]. Primární nádor nejprve produkcí specifických lymfangiogenních faktorů drénovaných do lymfatických uzlin („připravuje“ uzlinu (sinusoidní hyperplazie) k přijetí nádorových buněk a k transformaci na metastatickou uzlinu [54], což je nazýváno teorií semínka a půdy (seed and soil). Sentinelová uzlina je nejprve nádorem alterovaná morfoloogicky a funkčně, ale v tu chvíli ještě bez průkazu přítomnosti onkologických buněk [70,79]. Z těchto pohledů se jeví role lymfatického systému v nádorové patofyziologii jako konfliktní. Jednak je to síť sloužící k distribuci nádorových buněk, zároveň slouží jako bariéra proti nádorové diseminaci [79]. Tím se posunujeme k recentnímu názoru ohledně lymfatické soustavy v nádorové biologii: podpora lymfangiogeneze současně s metodami podporujícími T-buňčnou specifickou imunitu by mohly být nejvíce efektivní v léčbě nádorových onemocnění.

Klinický význam lymfangiogeneze indukované faktorem VEGF-D

Souvislosti mezi VEGF-D a nádorovou lymfangiogenezi a přesah směrem k nádorové progresi, metastazování, k vlivu na parametry intervalu do progresu (PFS – progression free survival) a celkového přežití (OS – overall survival) byly zkoumány v mnoha experimentálních modelech i v klinických studiích. Imunohistochemicky byla zvýšená exprese

VEGF-D prokázána u karcinomu plic, prostaty, maligního melanomu, u gynekologických malignit (cervix uteri, ovarium), karcinomu žaludku, karcinomu pankreatu a u metastatického kolorektálního karcinomu [67].

Z experimentálních modelů je to zejména práce Kopfstein et al., 2007, kteří zkoumali myši transgenní modely s navozenou zvýšenou expresí VEGF-D. Pozorovali zvýšenou peritumorální i intratumorální lymfangiogenezi. Funkcionalita nově vzniklých lymfatických cév byla prokázána přítomností nádorových buněčných clusterů. Nádorová lymfangiogeneze byla asociována se zvýšenou přítomností nádorem postižených lymfatických uzlin a s přítomností plicních metastáz. V kontrolní skupině transgenních myši bez zvýšené exprese VEGF-D uvedené jevy chyběly [80]. K podobným závěrům v experimentálních modelech dospěly i jiné výzkumné skupiny, navíc byla popsána role VEGF-D v modelaci de novo vzniklých lymfatických kapilár, jež facilitovala vstup nádorových buněk do lymfatického řešišť [63,80,81].

V několika klinických studiích zkoumajících souvislosti mezi mírou imunohistochemického průkazu VEGF-D ve tkáních maligních tumorů a parametry intervalu do progresu a celkového přežívání jsou výsledky nekonzistentní [80–87].

George et al. 2001, zkoumali soubor kolorektálních karcinomů z operačních výkonů a srovnávali je s benigními polypy z kolonoskopii: imunohistochemicky přítomnost VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, stejné faktory i v séru metodou ELISA a prokazovali VEGF mRNA ve tkáních. Na základě výsledků postulovali závěr, že ve všech případech kolorektálního karcinomu byla přítomnost VEGF-D ve tkáni tumoru snižena, v séru nízké hladiny VEGF-D a nízká přítomnost VEGF-D mRNA. V diskuzi tento fakt vysvětlili kompetitivní inhibicí na receptorech VEGFR-2 a VEGFR-3. VEGF-D je vyvázaný na (solubilních) receptorech a mnohem potentnější VEGF-A a VEGF-C potom ve tkáních vedou k indukci

lymfangiogeneze a k metastazování. Jinými slovy jsou nízké hladiny VEGF-D prognosticky závažné [83], resp. poměr mezi VEGF-D a VEGF-C ve prospěch zvýšených hladin VEGF-C je zásadní pro proces nádorové lymfangiogeneze a metastazování [84,85].

Hladiny VEGF-D v séru nebo v plazmě jsou v provedených výzkumech vyšetřovány metodou ELISA (enzyme linked immune-sorbent assay) nebo multiplexovou metodou (např. Luminex) zkoumající více biomarkerů současně, případně nákladnějšími metodami, jako je hmotnostní spektrofotometrie či microarray technologie [80–87].

Cíle

Cílem výzkumného projektu je ověřit protein VEGF-D ve smyslu funkčnosti jako diagnostický biomarker.

VEGF-D splňuje definici biomarkeru, neboť je objektivně měřitelný v periferní krvi a je indikátorem patologického procesu: lymfangiogeneze.

Výzkumný projekt testuje, zda hodnota markeru VEGF-D průkazně odlišuje skupiny pacientek s ovariálním karcinomem od pacientek s benigním tumorem adnex oproti zdravým kontrolním skupinám – retrospektivní vyvážená studie případů a kontrol.

Cílem je porovnat sérovou hladinu VEGF-D u pacientek s maligním tumorem a u zdravých žen. Popsat vztah mezi sérovou hladinou VEGF-D, klinickými charakteristikami pacientek a hladinou běžně užívaných tumor markerů CA125 a HE4.

Metodické postupy, materiální a přístrojové postupy

Metodické postupy

Pro ověření sérové hladiny markeru VEGF-D byl zvolen design retrospektivní vyvážené studie případů a kontrol.

Retrospektivně bylo zhodnoceno 162 předoperačně zmrazených sér v bance biologického materiálu pacientek operovaných v Masarykově

onkologickém ústavu v Brně v letech 2022–2024 pro benigní a maligní tumory pánve. Kontrolní skupina byla vytvořena ze sér od zdravých pacientek z preventivní ambulance (profylakticky operovaných pro hereditární nádorové syndromy s negativním histopatologickým výsledkem vyšetření vaječnicků a vejcovodů). Pacientky odeslané do konziliární ambulance pro nejasný tumor v pánvi byly týž den odeslány ke krevním odběrům, krevní sérum použité k analýze konvenčních nádorových markerů CA125 a HE4 bylo následně standardním procesem zamraženo a uchováno v bance biologického materiálu pod číselným identifikátorem, který se sestává z pořadového čísla vyšetření v roce 2022 a 2023. Pouze oprávněné osoby, které vstupují do lékařské dokumentace, mohou přiřadit číselný identifikátor vyšetření ke konkrétní pacientce. Stejně tak byly odeslány pacientky z preventivní ambulance před profylaktickou operací k stejným odběrům krve a sérum bylo stejně zamraženo. Takto uchovaná krevní séra jsou uložena v biobance Masarykova onkologického ústavu 12 měsíců, po uplynutí této lhůty jsou protokolárně likvidována. Všechny pacientky před vstupem do konziliární gynekologické ambulance nebo do preventivní ambulance podepsaly svobodný informovaný souhlas s explicitním dotazem na uchovávání biologického materiálu a jeho využití k vědeckým účelům. Tyto informované souhlasy jsou nedílnou součástí dokumentace pacientky a jsou archivovány v souladu se zákony.

Testovaný soubor byl rozdělen dle výsledků histopatologického vyšetření (benigní, maligní) z operačních výkonů a k nim byla vytvořena kontrolní skupina pacientek. Pacientky byly rozděleny přibližně početně stejně podle věku, menopauzálního statutu, BRCA mutačního stavu, anamnézy hormonální terapie (tab. 1). V tab. 2 ještě podrobně uvádíme zastoupení pacientek ve skupině s maligními nádory, kam jsme ale

Tab. 1. Popisné parametry a jejich četnosti v testovaném souboru. Ve skupině jiné mutace jsou zařazeny mutace v souboru Lynchova syndromu, PALB2, CHECK, RAD-51 a další.

Tab. 1. Descriptive parameters and their frequencies in the tested file. Mutations in the Lynch syndrome file, PALB2, CHECK, RAD-51, and others are included in the group of other mutations.

Parametr	Celkem n = 162	Kontrolní n = 61	Benigní n = 47	Maligní n = 54	p hodnota
Věk					< 0,001
medián (min., max.)	58 (20, 84)	50 (29, 75)	53 (22, 75)	66 (20, 84)	
průměr (SD)	55 (14)	51 (12)	52 (15)	63 (12)	
Menopauzální status					< 0,001
postmeno	103 (64 %)	29 (48 %)	28 (60 %)	46 (85 %)	
premeno	59 (36 %)	32 (52 %)	19 (40 %)	8 (15 %)	
Mutace					< 0,023
BRCA1	21 (13 %)	13 (21 %)	3 (6,5 %)	5 (9,3 %)	
BRCA2	17 (11 %)	10 (16 %)	2 (4,3 %)	5 (9,3 %)	
jiné	123 (76 %)	38 (62 %)	41 (89 %)	44 (81 %)	
neznámo	1	0	1	0	
Hormonální terapie					< 0,001
HAK	39 (25 %)	25 (44 %)	11 (23 %)	3 (5,6 %)	
HRT	8 (5,1 %)	1 (1,8 %)	3 (6,4 %)	4 (7,4 %)	
HT (TX, AI)	4 (2,5 %)	2 (3,6 %)	1 (2,1 %)	1 (1,9 %)	
žádná	92 (58 %)	20 (35 %)	29 (62 %)	43 (80 %)	
neznámo	4	4	0		
Klinické symptomy	62 (38 %)	1 (1,6 %)	21 (45 %)	40 (74 %)	< 0,001

AI – aromatázové inhibitory, AK – hormonální antikoncepce, HRT – hormonální substituční terapie, HT – hormonální terapie, SD – směrodatná odchylka, TX – tamoxifen

Mezi klinické symptomy patří především bolest, nepravidelnosti ve vyprazdňování stolice, nevolnost a zvracení, krvácení, výkyvy tělesné hmotnosti.

zařadili všechny pacientky operované v 2022–2023 (za 12 měsíců). Rozdělení dle stadií kopíruje reálný stav distribuce stadií onemocnění v populaci při absenci screeningové metody a při pozdní klinické manifestaci onemocnění.

Vzhledem k primárně deskriptivnímu charakteru projektu byl počet pacientek stanoven pragmaticky s ohledem na možnosti laboratorního stanovení. Ke statistickému vyhodnocení byly použity popisné statistiky dle charakteru dat, tj. počty a procentuální zastoupení pro kategoriální charakteristiky a medián a mezikvartilové rozpětí (IQR) či průměr a směrodatná odchylka (SD) pro spojité charakteristiky. Pro porovnání hladin VEGF-D v hodnocených skupinách pacientek byl použit neparametrický Mann-Whitney U test (M-W-U test). Kruskal-Wallis test byl použit jako statistická neparametrická metoda ke srovnání tří skupin. Všechny statistické analýzy byly uvažovány na hladině významnosti 5 %

a pro jejich zpracování byl využit software MedCalc verze 23.0.6. a software R.

Materiální a přístrojové postupy

Vyšetření provádíme metodou ELISA (enzyme linked immune – sorbent – assay) – Quantikine® Human VEGF D (R&D Systems), který používá sendvičový formát ELISA, v němž jsou použity dvě protilátky. Jedna protilátka je imobilizována na destičce a slouží k zachycení VEGF-D, zatímco druhá je konjugována s enzymem a používá se k detekci. Po navázání protilátky na VEGF-D se přidá substrát, který reaguje s enzymem a vytváří barevnou reakci. Intenzita této barvy je úměrná množství VEGF-D ve vzorku séra a měří se na spektrofotometru – readeru TECAN.

Výsledky

Parametry souboru

Do výzkumného projektu bylo zařazeno celkem 162 pacientek s průměrným

věkem 58 let (20, 84). Celkem 103 (64 %) pacientek bylo v době odběru krevního séra premenopauzálních, 59 (36 %) pacientek bylo v době odběru krevního séra postmenopauzálních. V analyzované skupině byl dle anamnestických dat medián věku menopauzy 50 let (36,0; 60,0), průměr 49,6 let, u 67 pacientek data o věku menopauzy nebyla k dispozici (tab. 1).

V souboru bylo 21 pacientek BRCA1 pozitivních (13 %), 17 pacientek pozitivních pro BRCA2 (11 %), do kategorie jiných patologických mutací patří mutace v souboru genů Lynchova syndromu II (PALB2, CHEK2, RAD51) (tab. 1).

Z analýzy anamnestických dat se zaměřením na hormonální terapii negovalo celkem 92 (58 %) pacientek užívání hormonálních preparátů. Ze skupiny s pozitivní odpovědí celkem 39 (25 %) pacientek užívalo někdy hormonální antikoncepci (HAK), ve skupině s maligními tumory vaječníku byly tři (5,6 %)

Tab. 2. Popisná charakteristika souboru pacientek s maligním karcinomem ovaria, rozložení četností jednotlivých stádií kopíruje reálnou situaci v populaci, časná stadia jsou vzácná, více než polovinu (červeně) tvoří pokročilá stadia s diseminací v pánvi a dutině břišní.

Tab. 2. Descriptive characteristics of the group of patients with malignant ovarian cancer, the frequency distribution of individual stages copies the real situation in the population, where early stages are rare, and more than half (in red) are advanced stages with dissemination in the pelvis and abdominal cavity.

FIGO	Četnost n = 54 (100 %)
IA	4 (7,8 %)
IB	2 (3,9 %)
IC1	4 (7,8 %)
IC2	1 (2,0 %)
IC3	3 (5,9 %)
IIA	1 (2,0 %)
IIB	5 (9,8 %)
IIIA	7 (12 %)
IIIB	8 (16 %)
IIIC	17 (28,8 %)
IVA	1 (2 %)
IVB	1 (2 %)

FIGO – Mezinárodní federace gynekologů a porodníků / International Federation of Gynecology and Obstetrics

pacientky uživatelky HAK, zatímco 43 (80 %) žen nikdy HAK neužívalo. Hormonální substituční terapie byla ve sledovaném souboru zastoupena pouze

v osmi případech (5,1 %), v polovině ve skupině pacientek s maligním tumorem (čtyři pacientky, 7,4 %), tři pacientky (6,4 %) byly ve skupině s benigními tumory a jedna pacientka (1,8 %) ve skupině kontrol. Celkem tři pacientky ze souboru (po jedné pacientce v každé analyzované skupině) měly v anamnéze užívání jiných hormonálních preparátů: norethisteron, tamoxifen, aromatázový inhibitor (tab. 1).

Ze subjektivních údajů byl v prvotní dokumentaci (konziliární gynekologické vyšetření nebo vyšetření v preventivní ambulanci, které těsně předcházelo laboratornímu odběru) vyhledán údaj o symptomech. Celkem 62 (38 %) pacientek mělo pozitivní údaj (bolest trupu různé lokalizace: břicho, bedra, pánev, nepravidelné gynekologické krvácení, gastrointestinální symptomatologie: nechutenství, zvracení, nevolnost, poruchy vyprazdňování stolice, změny tělesné hmotnosti). Ve skupině pacientek s maligním tumorem mělo některý z vyjmenovaných symptomů 40 (74 %) pacientek. Ve skupině s benigními tumory bylo 21 (45 %) pacientek symptomatických. V kontrolní skupině zdravých pacientek vyjádřila potíže jedna pacientka (1,6 %) (tab. 1).

V tab. 2 uvádíme soubor pacientek s maligním tumorem rozdělený dle rozsahu postižení do stádií dle klasifikace Mezinárodní federace gynekologů a porodníků (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics). Celkem 54 pacientek za 12 měsíců (v roce

2022 a 2023) bylo operováno pro karcinom ovaria, dle výsledků histopatologického vyšetření z operačního výkonu a dle výsledků stagingových vyšetření předoperačně bylo určeno stadium FIGO. Tento soubor kopíruje populační distribuci klinických stádií u karcinomu ovaria při absenci populační screeningové metody a dlouhém asymptomatickém průběhu, kdy symptomatická jsou právě červeně vyznačená pokročilá stadia (tab. 2).

Analýza sérových hladin VEGF-D

Sérové hladiny VEGF-D se spektrofotometricky měří v ng/l. V analyzovaném souboru byla minimální naměřená hodnota 114, maximální hodnota 1 625. Medián hodnot byl 410 a průměrná hodnota 457. Ve skupině pacientek s maligním tumorem byl medián 345 (114, 756) a průměrná hodnota 378 (tab. 3).

Ve skupině pacientek s benigním tumorem byla hodnota mediánu 474 (187, 900), průměrná hodnota byla 470 (tab. 3).

Zdravé kontroly měly hodnotu mediánu 488 (157, 1 625), průměrnou hodnotu pak 517 (tab. 3).

Výsledek srovnání deskriptivních statistických parametrů pomocí Mann-Whitney U testu je ve vyšetřovaném souboru statisticky významný ($p = 0,00067$) (graf 1) pro rozdíl mezi hodnotami sérového VEGF-D v souboru benigních lézí a maligních tumorů (tab. 3). Dále existuje statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pacientek s maligními

Tab. 3. Analýza sérových hladin VEGF-D v souboru pacientek s benigními lézemi, maligními tumory ovaria a u zdravých kontrol.

Tab. 3. Analysis of serum VEGF-D levels in a group of patients with benign lesions, malignant ovarian tumours, and in healthy controls.

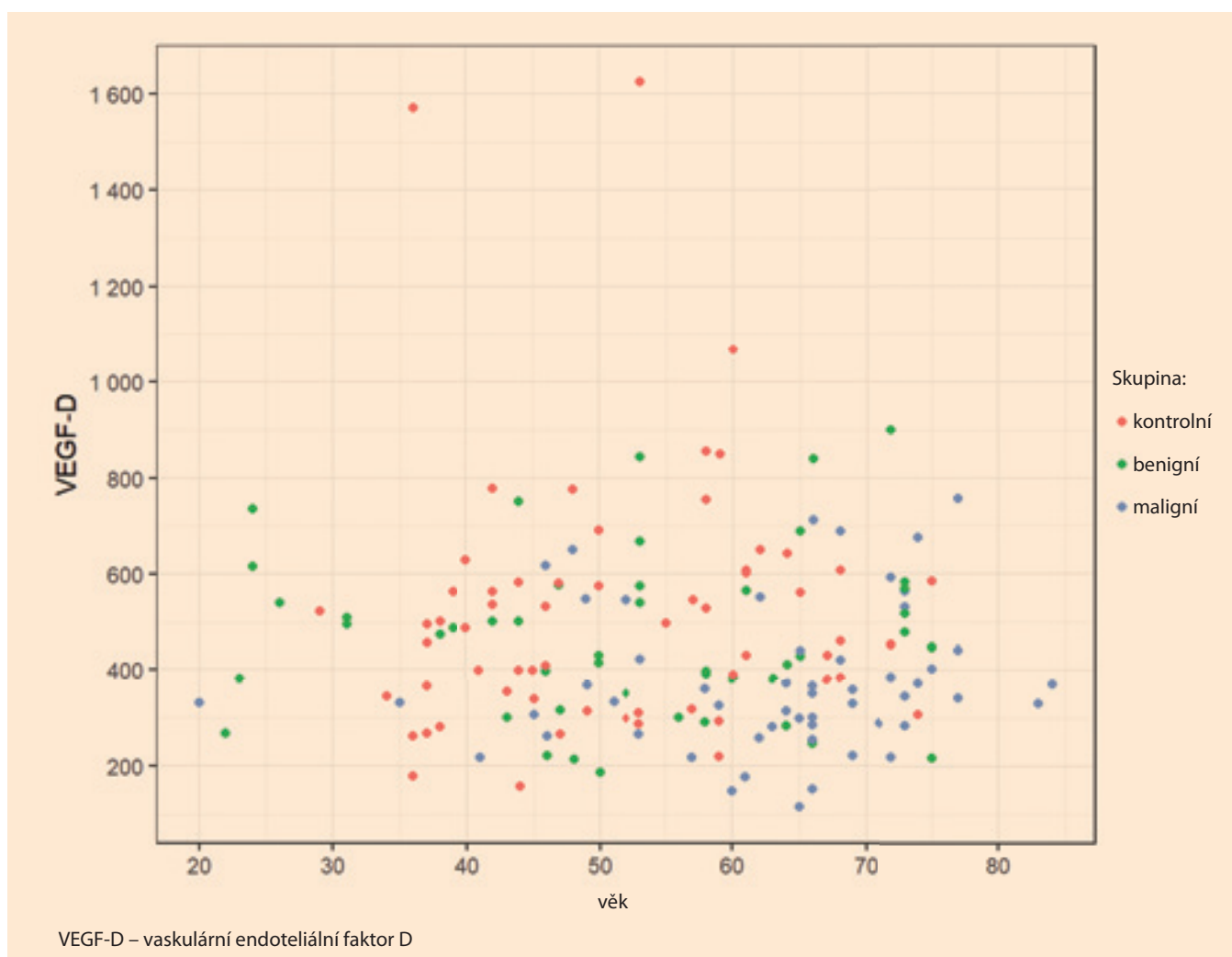
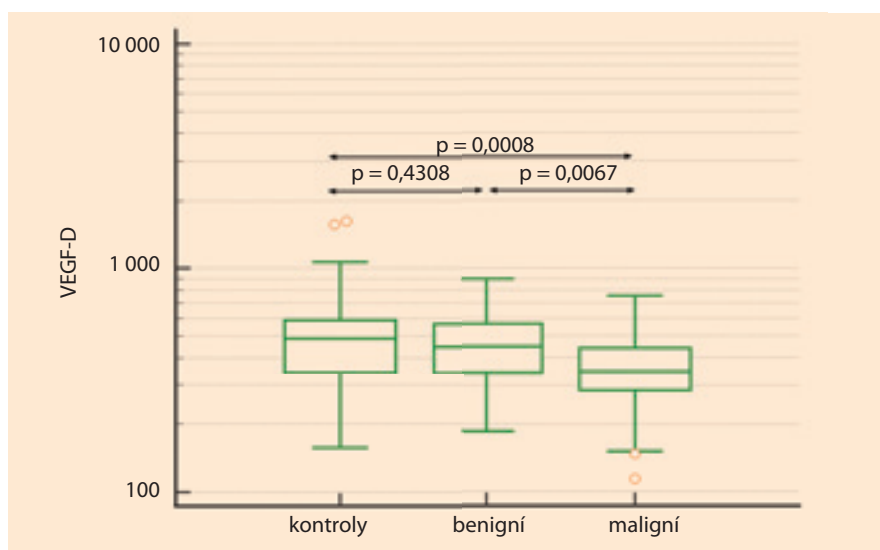
Vzorky séra celkem	n = 162	VEGF-D (ng/l)					p hodnota (U-test)
		průměr	SD	medián	5. percentil	95. percentil	
kontroly	61	517,8	268,5	487,9	242,3	951,4	
benigní léze	47	474,4	171,7	473,6	217,4	840,4	0,4308
maligní tumory	54	377,8	151,7	345,1	156,9	687,1	0,0008

SD – směrodatná odchylka, VEGF-D – vaskulární endoteliální faktor D

Graf 1. Grafické zobrazení výsledků sérových hladin VEGF-D v jednotlivých kategoriích pacientek, box-graf. Krabice obsahuje středních 50 % dat. Čára uprostřed krabice je hodnota mediánu – 50. percentil.

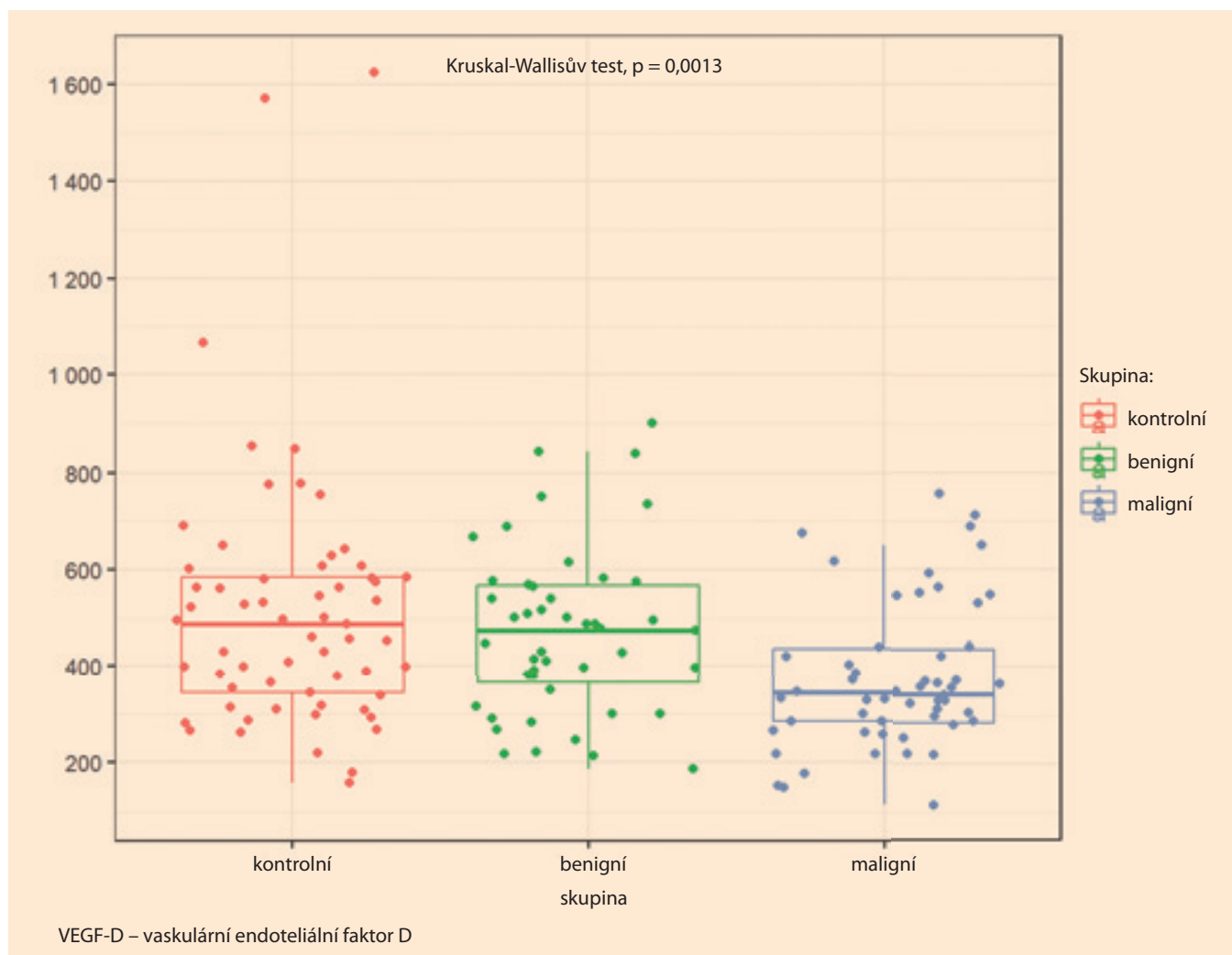
Graph 1. Graphic display of the results of serum VEGF-D levels in individual categories of patients, box-graph. **The box contains the medial 50% of the data.** The line in the middle of the box is the value of the median – 50th percentile.

VEGF-D – vaskulární endoteliální faktor D



Graf 2. Bodové zobrazení jednotlivých naměřených hodnot sérového VEGF-D s ohledem na distribuci ve věkových kategoriích. Data vykazují velkou variabilitu, nelze vypočítat trend v jednotlivých skupinách podle věku. Graf dobře zobrazuje extrémní hodnoty.

Graph 2. Dot chart of individual measured values of serum VEGF-D with regard to distribution in age categories. The data show great variability, and no trend can be observed in individual age groups. The graph shows extreme values well.



Graf 3. Box graf znázorňuje hladiny VEGF-D ve třech skupinách: benigní léze, maligní tumory a zdravé kontroly. Rozdíl mezi skupinami byl testován pomocí Kruskal-Wallisova testu ($p = 0,0013$), což naznačuje, že alespoň jedna dvojice skupin se statisticky významně liší. Z box grafu je patrné, že medián a rozpětí hodnot VEGF-D jsou nejnižší u maligních tumorů.

Graph 3. Box plot shows VEGF-D levels in three groups: benign lesions, malignant tumours, and healthy controls. The difference between groups was tested using the Kruskal-Wallis test ($P = 0.0013$), indicating that at least one pair of groups is statistically significantly different. It can be seen from the box graph that the median and range of VEGF-D values are the lowest in malignant tumours.

tumory a mezi zdravými kontrolami ($p = 0,0008$). Mezi hodnotami u pacientek s benigními lézemi a u zdravých kontrol nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ($p = 0,4308$) (tab. 3). Pod tabulkou následuje box graf (boxplot), krabicový diagram s vizualizací dat a jejich rozložení (graf 1). Na ose y jsou hodnoty sérového VEGF-D, na ose x potom jednotlivé kategorie pacientek.

Následuje grafické znázornění výsledků ve formě bodového grafu (scatter plot, strip plot) (graf 2). Barevné body

reprezentují jednotlivé naměřené hodnoty sérového VEGF-D na ose y a na ose x je spojitý parametr – věk. Barevně, viz legenda grafu, jsou odlišeny histologické výsledky nálezů. Data vykazují velkou variabilitu (rozptýl hodnot), nelze vypočítat trend hodnot v žádné porovnávané skupině vzhledem k věku. Výhodou tohoto zobrazení je rychlá identifikace odlehlých (extrémních) hodnot.

Vzhledem k tomu, že porovnáваме tři skupiny dat, používáme grafický výstup z Kruskal-Wallis testu za účelem zjištění,

zda se hodnoty mezi těmito skupinami statisticky významně liší: $p = 0,0013$, což znamená, že mezi alespoň dvěma skupinami existuje statisticky významný rozdíl v hodnotách VEGF-D (graf 3).

Výsledky analýzy sérových hladin VEGF-D ve vztahu k dalším parametrům

V tab. 4 prezentujeme další sledované parametry ve vyšetřovaných skupinách. Informace o přítomnosti ascitu v pávní a dutině břišní byly vyhledávány v operačních

Tab. 4. Výsledky analýzy markeru VEGF-D v séru pacientek s doplněnými vstupními hodnotami markerů CA125 a HE4 z dokumentace pacientek a dále je uvedena přítomnost ascitu z operačního protokolu. Výsledky demonstrují známou nízkou specificitu elevace CA125 a HE4; stejně přítomnost ascitu není jednoznačně maligním znakem.

Tab. 4. Results of the analysis of the VEGF-D marker in the patient's serum with supplemented input values of the CA125 and HE4 markers from the patient's documentation, and the presence of ascites from the operative protocol is also indicated. The results demonstrate the known low specificity of CA125 and HE4 elevation; however, the presence of ascites is not an unambiguously malignant sign.

Parametr	Celkem (n = 162)	Kontrolní (n = 61)	Benigní (n = 47)	Maligní (n = 54)	p hodnota
Ascites					< 0,001
ano	25 (15 %)	0 (0 %)	5 (11 %)	20 (37 %)	
ne	137 (85 %)	61 (100 %)	42 (89 %)	34 (63 %)	
VEGF-D ng/l					< 0,001
medián (min., max.)	410 (114, 1 625)	488 (157, 1 625)	474 (187, 900)	345 (114, 756)	
průměr (SD)	457 (215)	517 (269)	470 (172)	378 (152)	
CA125 ku/l					< 0,001
medián (min., max.)	26 (5, 4 249)	14 (5, 82)	24 (6, 341)	132 (20, 4 249)	
průměr (SD)	180 (494)	18 (14)	41 (58)	469 (765)	
neznámo	5	2	3	0	
CA125					< 0,001
elevace > 35,5 ku/l	65 (41 %)	7 (12 %)	15 (34 %)	43 (80 %)	
neznámo	5	2	3	0	
HE4 pmol/l					< 0,001
medián (min., max.)	44 (20, 3 578)	31 (20, 61)	34 (20, 140)	142 (33, 3 578)	
průměr (SD)	151 (400)	33 (8)	42 (24)	360 (626)	
neznámo	17	8	6	3	
HE4					< 0,001
elevace > 80 pmol/l	30 (21 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)	29 (57 %)	
neznámo	17	8	6	3	

SD – směrodatná odchylka, VEGF-D – vaskulární endoteliální faktor D

protokolech, nejednalo se o údaj ze zobrazovacích metod. Ascites je v souboru přítomen u 25 pacientek (15 %) všech případů, z toho u benigních lézí u 5 pacientek (11 %), u maligních tumorů ve 20 případech (37 %). Ascites může být přítomen i u benigních adnextumorů, typicky u fibromů a thékomů (v odborné literatuře tento jev bývá označován jako tzv. Meigsův syndrom). Ascites byl hodnocen pouze formou ano/ne a nebyl vztahován k dalším parametrům tabulky.

Grafické srovnání hladin markerů VEGF-D a CA125 ve skupinách pacientek s benigními lézemi, maligními tumory a u zdravých kontrol

V bodovém grafu je každý bod reprezentován jedním klinickým případem a znázorňuje hodnotu VEGF-D na ose y a hodnotu CA125 na ose x v séru. V grafu

jsou přesně vidět již popsané výsledky: maligní tumory mají vyšší hodnoty CA125 a nižší hodnoty VEGF-D než benigní léze a zdravé kontroly (graf 4).

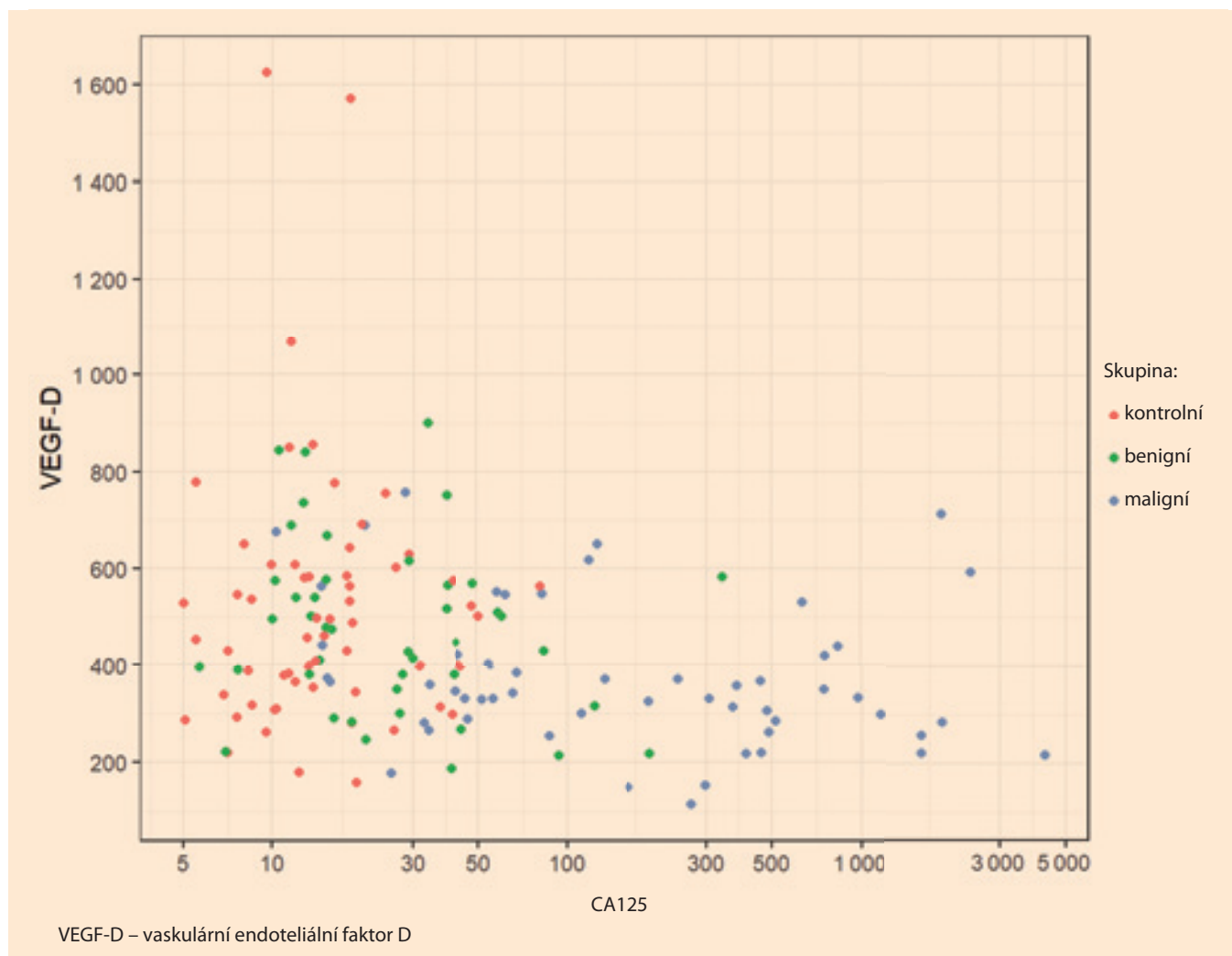
Grafické srovnání hladin markerů VEGF-D a HE4 ve skupinách pacientek s benigními lézemi, maligními tumory a u zdravých kontrol

V tomto grafickém zobrazení – bodový graf – je každý bod jeden klinický případ a je zastoupen hladinou sérového VEGF-D na ose y a hodnotou sérového HE4 na ose x. Je evidentní, že většina maligních nádorů má elevovaný HE4 a zároveň nízkou hladinu VEGF-D. Skupina maligních tumorů je v tomto zobrazení jasně oddělená od skupiny pacientek s benigními tumory a zdravými kontrolami. Naopak benigní léze a zdravé tumory mají podobné hodnoty obou markerů (graf 5).

Diskuze

Retrospektivní design studie byl zvolen pro jasnou stratifikaci pacientek do skupin na základě již známého histopatologického výsledku vyšetření odoperovaných vaječníků a vejcovodů. Skupina zdravých kontrol byla doplněna z pacientek z preventivní ambulance opeřovaných z profylaktických důvodů, kde byly známé negativní výsledky vyšetření. Tím jsme se záměrně dopustili selekčního bias, avšak cílem bylo vybrat skupinu pacientek s nezpochybnitelně negativním nálezem na adnexech.

Velikost vzorku byla stanovena pragmaticky s ohledem na dobu uchování prebipticky odebraných vzorků sér v biobance Masarykova onkologického ústavu (MOÚ), tj. 12 měsíců. Druhým hlediskem pro velikost vzorku byly možnosti provedení analýz v laboratořích Oddělení laboratorní medicíny MOÚ



Graf 4. Bodový graf. Každý bod reprezentuje jednotlivý klinický případ s naměřenou hodnotou CA125 a VEGF-D.

Graph 4. Dot chart. Each point represents an individual clinical case with a measured value of CA125 and VEGF-D.

za plného standardního provozu. Záchyt nových pacientek s karcinomem ovaria je již několik let přibližně stejný a pohybuje se okolo čísla 50. Tedy konkrétně k 54 vzorkům od pacientek s maligním tumorem za období 2022–2023 byly dohledány vzorky od pacientek s benigními lézemi a od zdravých kontrol tak, aby srovnávané parametry byly početně přibližně stejně zastoupeny. Navýšení počtu pacientek v tomto konkrétním uspořádání by bylo možno provést pouze v multicentrickém designu se všemi riziky plynoucími z technologických bias ve zpracování a transportu primárního vzorku séra.

Všechna séra byla odebrána vstupně prebioticky a prošla stejným procesem

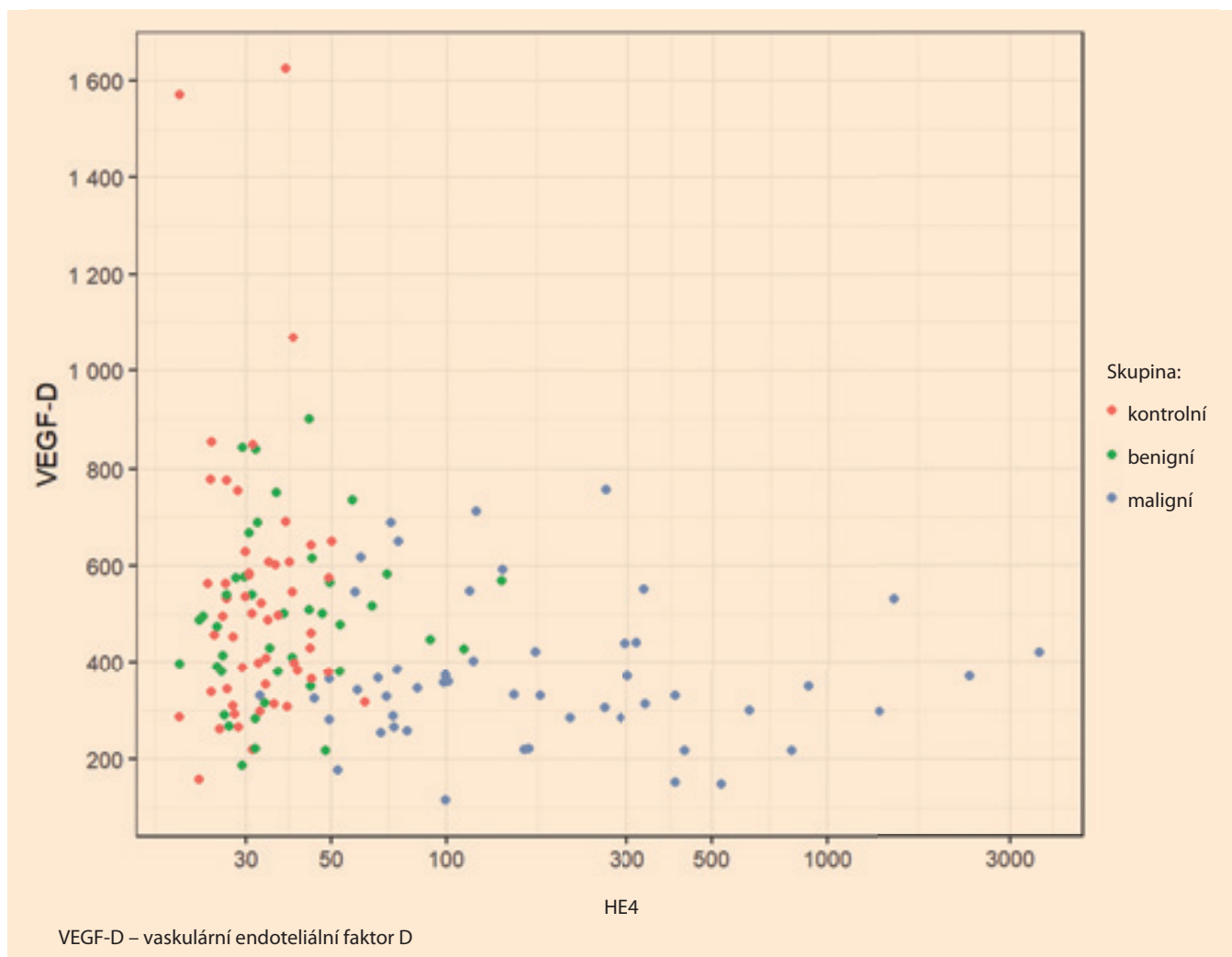
zmrazení. Obrácený postup – rozmrazování sér – byl rovněž identický. Nebyla vyšetřována žádná nativní séra.

Vyšetřování hladin VEGF v séru je komplikované procesem krevní srážlivosti. Celkově proces srážení krve zahrnuje komplexní interakce mezi koagulačními faktory, destičkami, endoteliálními buňkami a růstovými faktory, což může vést ke změnám v sérových hladinách různých angiogenních faktorů, včetně VEGF. Z posledně uvedeného je evidentní, že by měl navazovat projekt vyšetřující hladiny VEGF-D v plazmě neovlivněné proběhlými koagulačními procesy.

Analýza VEGF-D v séru metodou ELISA může mít jisté nedostatky v analytickém principu: jedna specifická protilátka

vychytává jednu specifickou izoformu VEGF-D. Z uvedených informací v úvodu sdělení je prokázáno, že VEGF-D je různými proteázami štěpen na různé izoformy. Je tedy otázkou, zda získané nízké hodnoty sérového VEGF-D u pacientek s maligními tumory jsou správné a reprezentují skutečné množství VEGF-D produkované tumorem. Řešením by bylo provedení některé z multiplexových metod (např. Luminex) nebo analýzy metodou hmotnostní spektrofotometrie či microarray technologie.

Nutno je zvažovat i fakt, že nádorem produkované izoformy VEGF-D mohou být vázány v extracelulární formě a jenom malá solubilní frakce se uvolňuje do krevního řečiště. Zde by bylo



Graf 5. Korelace sérových hodnot VEGF-D a HE4, která výborně stratifikuje pacientky se skutečně maligním nádorem od pacientek s benigními tumory od zdravých kontrol. Ve skupině benigních lézí a zdravých kontrol je pak již stratifikace setřelá.

Graph 5. Correlation of serum VEGF-D and HE4 values, which excellently stratifies patients with truly malignant tumors from patients with benign tumors and from healthy controls. In the group of benign lesions and healthy controls, the stratification is already erased.

zajímavé provést stejný design studie doplněný o imunohistochemickou analýzu proteinu VEGF-D ve tkáních maligních tumorů, benigních lézí a ve tkáních od zdravých kontrol.

Z uvedených prací na karcinomech kolorekta a plic v úvodu dizertační práce se nejvíce ztotožňujeme s vysvětlením nízkých sérových hladin VEGF-D u pacientů s malignitou principem kompetitivní inhibice substrátů (členů rodiny VEGF) o vazbu na receptory.

Dosud stále platí, že pozdní záchyt onemocnění karcinomem vaječníku je

zásadní příčina jeho špatné prognózy. Zatím nebyl identifikován žádný dostatečně senzitivní a specifický marker ani multivariantní analýza kombinující markery a zobrazovací metody, které by jednoznačně diferencovaly skupinu obtížně ultrazvukově rozlišitelných adnextumorů. Zejména je to zásadní pro mladší pacientky ve fertilním věku, u nichž se snažíme minimalizovat zbytečné operační vstupy. Nejčastější typ ovariálního karcinomu – high-grade serózní karcinom – vzniká ve většině případů jako diseminovaný extrapelvický tumor. Ani

jeho prekurzorová léze STIC není k dnešnímu dni identifikovatelná jinak než morfoloicky v epitelu fimbriální části vejcovodu. Angiogeneze, resp. lymfangiogeneze jako základní znak maligních tumorů je předmětem intenzivního výzkumu. Nicméně role lymfatického systému je v nádorové biologii poněkud konfliktní: lymfatická síť představuje distribuční prostor pro maligní elementy, zároveň je to soustava sloužící jako bariéra proti nádorové diseminaci. Angiogením faktorem, který je prokazatelně overexprimován v maligních tumorech

a přispívá k nádorové lymfangiogenezi a remodelaci krevních a lymfatických cév, je VEGF-D.

Závěr

V práci předkládáme analýzy sérových hladin VEGF-D ve skupině pacientek s maligními tumory, benigními lézemi adnex a u zdravých kontrol. Výsledek srovnání deskriptivních statistických parametrů pomocí Mann-Whitney U testu je ve vyšetřovaném souboru statisticky významný pro rozdíl mezi hodnotami sérového VEGF-D v souboru benigních lézí a maligních tumorů. Dále existuje statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pacientek s maligními tumory a mezi zdravými kontrolami. Ve srovnání s konvenčním markerem – zlatým standardem CA125 – korelovala patologicky zvýšená hladina sérového CA125 s nízkou hodnotou sérového VEGF-D u pacientek s maligními tumory. Stejná shoda panovala ve srovnání s markerem HE4: vysoké sérové hladiny HE4 byly ve skupině pacientek s maligním tumorem doprovázeny nízkou hladinou VEGF-D, v naší analýze se kombinace markeru HE4 a VEGF-D v grafickém zpracování jevila diagnosticky přesněji.

S ohledem na získané výsledky má vyšetřování sérové hladiny VEGF-D potenciál diagnostického testu s přínosem ke stratifikaci obtížně prebiopicky diferencovatelných adnextumorů. K přesnému ověření uvedeného závěru je nutno ještě dalších analýz, především v prospektivním designu.

Literatura

- Zikán M. Léčba karcinomu ovaria z pohledu gynekologa. In: Karcinom ovaria. 2. vyd. Praha: Framakon Press, spol. s.r.o. 2023: 8–12.
- SVOD. 2024 [online]. Available from: <https://old.svod.cz/>.
- Buys SS, Partridge E, Black A et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305(22): 2295–2303. doi: 10.1001/jama.2011.766.
- Zhang R, Siu MK, Ngan HY et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23(19): 12041. doi: 10.3390/ijms231912041.
- Gohagan JK, Prorok PC, Greenwald P et al. The PLCO cancer screening trial: background, goals, organization, operations, results. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(3): 173–180. doi: 10.2174/1574887110666150730123004.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10290): 2182–2193. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5.
- The Lancet. UKCTOCS and the evaluation of screening for ovarian cancer. *Lancet* 2016; 387(10022): 918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00631-0.
- Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-risk population – the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS). *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 Suppl 1: S27–S28. doi: 10.1097/IGC.0b013e318251cc3f.
- Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016; 186(4): 733–747. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
- Škapa P. Patologie a histopatologická klasifikace karcinomů ovaria. In: Karcinom ovaria. 2. vyd. Praha: Framakon Press, spol. s.r.o. 2023: 12–25.
- Salazar C, Campbell IG, Goringe KL. When is “Type I” ovarian cancer not “Type I”? Indications of an out-dated dichotomy. *Front Oncol* 2018; 8: 654. doi: 10.3389/fonc.2018.00654.
- Board WC of TE. Female Genital Tumours. 2024 [online]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>.
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 230–236. doi: 10.1097/01.pas.0000180854.28831.77.
- Uterine and tubal lavage for earlier cancer detection using an innovative catheter: a feasibility and safety study – PubMed. 2024 [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30376484/>.
- Sia TY, Yaari Z, Feiner R et al. Uterine washings as a novel method for early detection of ovarian cancer: trials and tribulations. *Gynecol Oncol Rep* 2024; 51: 101330. doi: 10.1016/j.gore.2024.101330.
- Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Lécur F. *Ovarian Cancers*. 1st ed. USA: Springer International Publishing 2017.
- Masopust J. *Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. II. část*. Praha: Calamarus, s.r.o. 1998.
- Rosen DG, Zhang Z, Shan W et al. Morphological and molecular basis of ovarian serous carcinoma. *J Biomed Res* 2010; 24(4): 257–263. doi: 10.1016/S1674-8301(10)60036-X.
- Anastasi E, Farina A, Granato T et al. Recent insight about HE4 role in ovarian cancer oncogenesis. *Int J Mol Sci* 2023; 24(13): 10479. doi: 10.3390/ijms241310479.
- Kirchhoff C, Habben I, Ivell R et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991; 45(2): 350–357. doi: 10.1095/biolreprod45.2.350.
- James NE, Chichester C, Ribeiro JR. Beyond the biomarker: understanding the diverse roles of human epididymis protein 4 in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol* 2018; 8: 124. doi: 10.3389/fonc.2018.00124.
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(13): 3695–3700.
- Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagn Pathol* 2013; 8: 11. doi: 10.1186/1746-1596-8-11.
- Lycke M, Ulfenborg B, Malchau Laesgaard J et al. Consideration should be given to smoking, endometriosis, renal function (eGFR) and age when interpreting CA125 and HE4 in ovarian tumor diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59(12): 1954–1962. doi: 10.1515/cclm-2021-0510.
- Barr CE, Funston G, Jeevan D et al. The performance of HE4 alone and in combination with CA125 for the detection of ovarian cancer in an enriched primary care population. *Cancers (Basel)* 2022; 14(9): 2124. doi: 10.3390/cancers14092124.
- Cao H, You D, Lan Z et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18(4): 371–383. doi: 10.1080/14737159.2018.1457436.
- Plotti F, Terranova C, Guzzo F et al. Role of BRCA mutation and HE4 in predicting chemotherapy response in ovarian cancer: a retrospective pilot study. *Biomedicines* 2021; 9(1): 55. doi: 10.3390/biomedicines9010055.
- James NE, Emerson JB, Borgstadt AD et al. The biomarker HE4 (WFDC2) promotes a pro-angiogenic and immunosuppressive tumor microenvironment via regulation of STAT3 target genes. *Sci Rep* 2020; 10(1): 8558. doi: 10.1038/s41598-020-65353-x.
- Wang H, Liu P, Xu H et al. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model. *Am J Transl Res* 2021; 13(12): 14141–14148.
- Suri A, Perumal V, Ammalli P et al. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 17308. doi: 10.1038/s41598-021-96552-9.

31. Zhang P, Wang C, Cheng L et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA diagnostic accuracy: a prospective and multicenter study for Chinese women with epithelial ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(52): e2402. doi: 10.1097/MD.0000000000002402.
32. Zhang R, Siu MK, Ngan HY et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23(19): 12041. doi: 10.3390/ijms231912041.
33. Meys EM, Jeelof LS, Achten NM et al. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(6): 784–792. doi: 10.1002/uog.17225.
34. Minar L, Felsing M, Cermakova Z et al. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140(2): 241–246. doi: 10.1002/ijgo.12371.
35. Karlsen MA, Høgdall EV, Christensen IJ et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – an international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol* 2015; 138(3): 640–646. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.021.
36. Kurosaki A, Hasegawa K, Kato T et al. Serum folate receptor alpha as a biomarker for ovarian cancer: implications for diagnosis, prognosis and predicting its local tumor expression. *Int J Cancer* 2016; 138(8): 1994–2002. doi: 10.1002/ijc.29937.
37. Leung F, Dimitromanolakis A, Kobayashi H et al. Folate-receptor 1 (FOLR1) protein is elevated in the serum of ovarian cancer patients. *Clin Biochem* 2013; 46(15): 1462–1468. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.010.
38. Anastasi E, Manganaro L, Granato T et al. Is CA72-4 a useful biomarker in differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer? *Dis Markers* 2013; 35(5): 331–335. doi: 10.1155/2013/984641.
39. Gericke B, Raila J, Sehoul J et al. Microheterogeneity of transthyretin in serum and ascitic fluid of ovarian cancer patients. *BMC Cancer* 2005; 5: 133. doi: 10.1186/1471-2407-5-133.
40. Kozak KR, Su F, Whitelegge JP et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics* 2005; 5(17): 4589–4596. doi: 10.1002/pmic.200500093.
41. Zheng X, Chen S, Li L et al. Evaluation of HE4 and TTR for diagnosis of ovarian cancer: comparison with CA-125. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47(6): 227–230. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.03.010.
42. Gong G, Lin T, Yuan Y. Integrated analysis of gene expression and DNA methylation profiles in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2020; 13(1): 30. doi: 10.1186/s13048-020-00632-9.
43. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86(3): 353–364. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80108-7.
44. Slabý O. *Molekulární Medicína*. 1. vyd. Praha: Galén 2015.
45. Klener P jr., Klener P. *Principy systémové protinádorové léčby*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing s.r.o.; 2013.
46. Cibula D, Henzl M, Živný J. *Základy gynekologické endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing s.r.o. 2022.
47. Liu ZL, Chen HH, Zheng LL et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8(1): 198. doi: 10.1038/s41392-023-01460-1.
48. Bokhari SM, Hamar P. *Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): an angiogenesis bypass in malignant tumors*. *Int J Mol Sci* 2023; 24(17): 13317. doi: 10.3390/ijms241713317.
49. Kawasaki T, Kitsukawa T, Bekku Y et al. A requirement for neuropilin-1 in embryonic vessel formation. *Development* 1999; 126(21): 4895–4902. doi: 10.1242/dev.126.21.4895.
50. Fruhauf F. *Diagnostika ovariálního karcinomu*. In: *Karcinom ovaria*. 2. vyd. Praha: Framakon Press, spol. s.r.o. 2023: 39–53.
51. Künnapuu J, Bokharaie H, Jeltsch M. Proteolytic cleavages in the VEGF family: generating diversity among angiogenic VEGFs, essential for the activation of lymphangiogenic VEGFs. *Biology (Basel)* 2021; 10(2): 167. doi: 10.3390/biology10020167.
52. Jha SK, Rauniyar K, Chronowska E et al. KLK3/PSA and cathepsin D activate VEGF-C and VEGF-D. *Elife* 2019; 8: e44478. doi: 10.7554/eLife.44478.
53. Chen R, Lee C, Lin X et al. Novel function of VEGF-B as an antioxidant and therapeutic implications. *Pharmacol Res* 2019; 143: 33–39. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.002.
54. Hirakawa S, Brown LF, Kodama S et al. VEGF-C – induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites. *Blood* 2007; 109(3): 1010–1017. doi: 10.1182/blood-2006-05-021758.
55. Mattila MM, Ruohola JK, Karpanen T et al. VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors. *Int J Cancer* 2002; 98(6): 946–951. doi: 10.1002/ijc.10283.
56. Song E, Mao T, Dong H et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. *Nature* 2020; 577(7792): 689–694. doi: 10.1038/s41586-019-1912-x.
57. Ogawa S, Oku A, Sawano A et al. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1998; 273(47): 31273–31282. doi: 10.1074/jbc.273.47.31273.
58. Shibuya M. *Vascular endothelial growth factor receptor-2: its unique signaling and specific ligand, VEGF-E*. *Cancer Sci* 2003; 94(9): 751–756. doi: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01514.x.
59. Komori Y, Nikai T, Taniguchi K et al. *Vascular endothelial growth factor VEGF-like heparin-binding protein from the venom of *Vipera aspis aspis* (Aspic viper)*. *Biochemistry* 1999; 38(36): 11796–11803. doi: 10.1021/bi990562z.
60. Ferreira IG, Pucca MB, de Oliveira IS et al. *Snake venom vascular endothelial growth factors (svVEGFs): unravelling their molecular structure, functions, and research potential*. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021; 60: 133–143. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.05.003.
61. De Falco S. *The discovery of placenta growth factor and its biological activity*. *Exp Mol Med* 2012; 44(1): 1–9. doi: 10.3858/emmm.2012.44.1.025.
62. Macarulla T, Montagut C, Sánchez-Martin FJ et al. *The role of PIGF blockade in the treatment of colorectal cancer: overcoming the pitfalls*. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(1): 15–22. doi: 10.1080/14712598.2020.1677603.
63. Stacker SA, Achen MG. *Emerging roles for VEGF-D in human disease*. *Biomolecules* 2018; 8(1): 1. doi: 10.3390/biom8010001.
64. *Tissue expression of VEGFD – Summary – the Human Protein Atlas*. 2024 [online]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000165197-VEGFD/tissue>.
65. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E et al. *Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4)*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(2): 548–553. doi: 10.1073/pnas.95.2.548.
66. Tammela T, Alitalo K. *Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise*. *Cell* 2010; 140(4): 460–476. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.045.
67. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM et al. *Proteomics. Tissue-based map of the human proteome*. *Science* 2015; 347(6220): 1260419. doi: 10.1126/science.1260419.
68. Byzova TV, Goldman CK, Jankau J et al. *Adenovirus encoding vascular endothelial growth factor-D induces tissue-specific vascular patterns *in vivo**. *Blood* 2002; 99(12): 4434–4442. doi: 10.1182/blood.v99.12.4434.
69. Kärpänen T, Heckman CA, Keskitalo S et al. *Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors*. *FASEB J* 2006; 20(9): 1462–1472. doi: 10.1096/fj.05-5646.com.
70. Oliver G, Kipnis J, Randolph GJ et al. *The lymphatic vasculature in the 21st century: novel functional roles in homeostasis and disease*. *Cell* 2020; 182(2): 270–296. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.039.
71. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K et al. *Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins*. *Nat Immunol* 2004; 5(1): 74–80. doi: 10.1038/ni1013.

72. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005; 438(7070): 946–953. doi: 10.1038/nature04480.
73. Achen MG, McColl BK, Stacker SA. Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis. *Cancer Cell* 2005; 7(2): 121–127. doi: 10.1016/j.ccr.2005.01.017.
74. Clavin NW, Avraham T, Fernandez J et al. TGF-beta1 is a negative regulator of lymphatic regeneration during wound repair. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(5): H2113–H2127. doi: 10.1152/ajpheart.00879.2008.
75. Ran S, Wilber A. Novel role of immature myeloid cells in formation of new lymphatic vessels associated with inflammation and tumors. *J Leukoc Biol* 2017; 102(2): 253–263. doi: 10.1189/jlb.1MR1016-434RR.
76. Lund AW, Wagner M, Fankhauser M et al. Lymphatic vessels regulate immune microenvironments in human and murine melanoma. *J Clin Invest* 2016; 126(9): 3389–3402. doi: 10.1172/JCI79434.
77. Song E, Mao T, Dong H et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. *Nature* 2020; 577(7792): 689–694. doi: 10.1038/s41586-019-1912-x.
78. Lee CK, Jeong SH, Jang C et al. Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation. *Science* 2019; 363(6427): 644–649. doi: 10.1126/science.aav0173.
79. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science* 2017; 357(6346): 55–60. doi: 10.1126/science.aai8515.
80. Kopfstein L, Veikkola T, Djonov VG et al. Distinct roles of vascular endothelial growth factor-D in lymphangiogenesis and metastasis. *Am J Pathol* 2007; 170(4): 1348–1361. doi: 10.2353/ajpath.2007.060835.
81. Yonemura Y, Endo Y, Tabata K et al. Role of VEGF-C and VEGF-D in lymphangiogenesis in gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(5): 318–327. doi: 10.1007/s10147-005-0508-7.
82. Currie MJ, Hanrahan V, Gunningham SP et al. Expression of vascular endothelial growth factor D is associated with hypoxia inducible factor (HIF-1alpha) and the HIF-1alpha target gene DEC1, but not lymph node metastasis in primary human breast carcinomas. *J Clin Pathol* 2004; 57(8): 829–834. doi: 10.1136/jcp.2003.015644.
83. George ML, Tutton MG, Janssen F et al. VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia* 2001; 3(5): 420–427. doi: 10.1038/sj.neo.7900186.
84. Niki T, Iba S, Tokunou M et al. Expression of vascular endothelial growth factors A, B, C, and D and their relationships to lymph node status in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2431–2439.
85. Feng Y, Wang W, Hu J et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D as significant markers for assessment of lymphangiogenesis and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293(5): 802–812. doi: 10.1002/ar.21096.
86. Izawa N, Shitara K, Yonesaka K et al. Early tumor shrinkage and depth of response in the second-line treatment for KRAS exon2 wild-type metastatic colorectal cancer: an exploratory analysis of the randomized phase 2 trial comparing panitumumab and bevacizumab in combination with FOLFIRI (WJOG6210G). *Target Oncol* 2020; 15(5): 623–633. doi: 10.1007/s11523-020-00750-w.
87. Nixon AB, Sibley AB, Liu Y et al. Plasma protein biomarkers in advanced or metastatic colorectal cancer patients receiving chemotherapy with bevacizumab or cetuximab: results from CALGB 80405 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2022; 28(13): 2779–2788. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2389.

ORCID autorky

M. Náležinská 0009-0005-2659-1157

*Doručeno/Submitted: 28. 9. 2024**Přijato/Accepted: 30. 10. 2024*

*MUDr. Monika Náležinská
Oddělení gynekologické onkologie
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
monika.nalezinska@mou.cz*

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.**Dedikace:** Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805). Při práci byly použity vzorky z Banky biologického materiálu MOÚ – Síť českých biobank (BBMRI.cz) registrační č.: LM2023033.**Dedication:** Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805). Samples from the MMCI Biological Material Bank (BBMRI.cz) were used in the work – BBMRI.cz, registration No. LM2023033.**Poděkování:** Autoři článku děkují spolupracovníkům Oddělení laboratorní medicíny Masarykova onkologického ústavu za významnou pomoc s realizací výzkumného projektu. Jmenovitě prim. MUDr. Z. Čermákové, Ph.D., RNDr. Bc. I. Selingerové, Ph.D., a Mgr. K. Greplové. Dále děkujeme spolupracovníkům z oddělení Onkologické patologie Masarykova onkologického ústavu, MUDr. P. Fabianovi, Ph.D., a MUDr. R. Nenutilovi, Csc.**Acknowledgment:** The authors of the article would like to thank the staff of the Department of Laboratory Medicine and Department of Pathology of the Masaryk Memorial Cancer Institute for their significant help with the implementation of the research project. Namely prim. Z. Čermáková, MD, PhD, RNDr. B.Sc. I. Selingerová, PhD, and M.Sc. K. Greplová. We also thank the colleagues from the Department of Oncological Pathology of the Masaryk Institute of Oncology, P. Fabian, MD, PhD. and R. Nenutil, MD, Csc.

Akútny Sheehanov syndróm

Acute Sheehan's syndrome

A. Dobiaš^{1,2}, A. Klčovanská³, I. Dečkov¹, R. Hlávек^{1,2}

¹ Gynekologicko-pôrodnická klinika FN Trnava, Slovenská republika

² Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, TU Trnava, Slovenská republika

³ Klinika vnútorného lekárstva FN Trnava, Slovenská republika

Súhrn: Cieľ: Predstaviť prípad pacientky, u ktorej sa rozvinul akútny Sheehanov syndróm, napriek primeranej odhadovanej krvnej strate. **Kazuistika:** Sheehanov syndróm je pomerne vzácne ochorenie s varírujúcou incidenciou, najmä na vrub odlišnej pôrodnickej starostlivosti v jednotlivých krajinách. Patogenetický mechanizmus nie je plne objasnený, hlavným faktorom je zníženie prietoku hypofyzárnymi artériami v rámci náhle vzniknutej hypotenzie po pôrode s väčšou krvnou stratou. Následné klinické prejavy závisia od rozsahu poškodenia hypofýzy a teda deficitu jednotlivých hormónov, sekréciu ktorých hypofýza riadi. Väčšina pacientok je diagnostikovaná až po rokoch. Náš prípad popisuje pacientku so Sheehanovým syndrómom, ktorý sa rozvinul v skorom popôrodnom období. Pacientka bola úspešne diagnostikovaná a nastavená na adekvátnu substitučnú terapiu. **Záver:** Rozvoj akútneho Sheehanovho syndrómu je ojedinelý. Napriek raritnosti, treba naň myslieť v prípade pacientky, ktorá popisuje agalaktiu, amenoreu, únavu a iné nešpecifické prejavy.

Kľúčové slová: akútny Sheehanov syndróm – hypopituitarizmus – šestonedelie

Summary: Objective: To present a case of a patient who developed acute Sheehan's syndrome, despite adequate estimated blood loss. **Case report:** Sheehan's syndrome is a relatively rare disease with various incidences, mainly due to different obstetric care factors in individual countries. Pathogenetic mechanisms are not fully understood. An important factor is reduced blood flow through the pituitary arteries caused by hypotension in the setting of postpartum hemorrhage. Subsequent clinical manifestations depend on the extent of damage to the pituitary gland, and consequently, on the loss of individual hormones, the secretion of which is controlled by the pituitary gland. Most patients are diagnosed years later. Our case describes a patient with Sheehan's syndrome that developed in the early postpartum period. The patient was successfully diagnosed and adequate replacement therapy was started. **Conclusion:** In summary, acute Sheehan's syndrome is a rare occurrence. Agalactia, amenorrhea, fatigue, and other non-specific symptoms should be considered despite its rarity.

Key words: acute Sheehan syndrome – hypopituitarism – puerperium

Úvod

Sheehanov syndróm (SS) je ischemická nekróza hypofýzy, ku ktorej dochádza v súvislosti s pôrodom s veľkými krvnými stratami, ktoré vedú k hypotenzii až šoku. Dôsledkom je deficit hypofyzárných hormónov v rôznom rozsahu. Klinické prejavy väčšinou nastupujú pomaly, často sa naplno prejavia až po rokoch a preto je diagnostika zdĺhavá a komplikovaná. Anamnéza postpartálneho krvácania, agalaktie a neobnovenia menštruačného cyklu sú dôležitými varovnými signálmi. Uvedená kazuistika prezentuje prípad rodičky, u ktorej sa rozvinul hypopituitarizmus napriek primeranej

odhadovanej krvnej strate a to vo veľmi skorom popôrodnom období.

Vlastné pozorovanie

V našej kazuistike predstavujeme 32-ročnú sekundigravidu primiparu, ktorá mala v roku 2020 realizovaný elektívny cisársky rez s indikáciou naliehania koncom panvovým. V druhej tehotnosti mala diagnostikovaný gestačný diabetes mellitus s nízkym rizikom, inak bola pacientka bez významného predchorobia. Vzhľadom na anamnézu cisárskeho rezu bol v druhej tehotnosti plánovaný iteratívny cisársky rez. Pacientka prišla na našu kliniku v 38. týždni

gravidity v ranných hodinách s údajom spontánneho odtoku plodovej vody. Vaginálny nález bol nezrelý, plod v pozdĺžnej polohe hlavičkou. Pacientka neudávala bolesti, preto sme sa rozhodli počkať a cisársky rez realizovať na začiatku pracovnej doby. O 6:16 pacientka pociťovala slabé, nepravidelné bolesti. O 6:57 pacientka udávala, že posledných 20 min pociťuje silnejšie bolesti, vaginálnym vyšetrením sme zistili pokročilý vaginálny nález: hlava plodu v panvovom vchode, bránka pred zájdením. Následne došlo k rýchlej progresii vaginálneho nálezu, rozhodli sme sa preto pokračovať vo vaginálnom vedení

Tab. 1. Chronológia zaznamenaných hodnôt tlaku krvi a pulzu.

Tab. 1. Chronology of recorded values of blood pressure and pulse.

Čas	7:35	8:14	8:25	9:54	10:31	10:58	12:42	12:54	13:46
Tlak	128/76	96/54	68/33	75/41	57/31	75/44	76/44	96/60	126/86
Pulz	78	150	117	145	133	128	126	126	110

Tab. 2. Hodnoty minerálov a hormónov odobratých počas druhého dňa hospitalizácie.

Tab. 2. Values of minerals and hormones taken during the second day of hospitalization.

Parameter	Výsledok	Ref. interval
S-Na	118,1	135–145
S-Ca	1,63	2–2,75
S-TSH	0,518	0,27–4,2
S-ft3	2,77	3,1–6,8
S-ft4	8,03	12,0–22 (iné v gravidite)
S-GH	0,86	0–8,0 (iné v puberte)
S-kortizol	70,77	145–620 (predpoludním)
S-prolaktín	3	9–209 (tehotné)
S-FSH	< 0,3	závislé na fáze cyklu
S-LH	< 0,3	závislé na fáze cyklu

FSH – folitropin, GH – rastový hormón, LH – luteinizačný hormón, TSH – tyreotropin

pôrodu. Pacientka porodila o 7:22 živý plod ženského pohlavia s hmotnosťou 3 220g, dĺžkou 49cm s Apgarovej skóre 10/10/10. Po pôrode plodu sa pacientka cítila subjektívne dobre, tlakovo a pulzovo stabilná, podaná uterotonická infúzia. Približne 50 min po pôrode sa zintenzívnilo krvácanie z rodidiel, placenta *in situ*. Pacientka sa sťažovala na točenie hlavy, tlak krvi 96/54 mmHg, pulz 150/min. Bol zavedený druhý žilný vstup a podaných 10 IU oxytocínu vo fyziologickom roztoku 500 ml a roztok kryštaloidu. Následne indikovaná a realizovaná manuálna lýza placenty spolu s inštrumentálnou revíziou dutiny maternice. Sonografická kontrola po výkone verifikovala prázdnu dutinu maternice a celková krvná strata bola odhadnutá na 800 ml. Po výkone zaznamenaná hypotenzná hodnota krvného tlaku 68/33 mmHg, pulz 117/min.

O 9:54 znova nameraná hypotenzná hodnota tlaku 75/41 mmHg, pulz 145/min. Pacientka pociťovala točenie hlavy a pocit búšenia v ušiach, napojený

kryštaloidný roztok. Uterus bol kontrahovaný, krvácanie primerané. Znova realizovaná sonografická kontrola bez patologického nálezu. Pred prevozom na oddelenie šestonedelia pacientka udávala točenie hlavy pri vertikalizácii, tlak krvi 57/31 mmHg, pulz 133/min. Na monitorovanom lôžku zaznamenaná znova hypotenzná hodnota tlaku 75/44 mmHg. V kontrolnom krvnom obraze pokles v hemoglobíne zo 117 g/l na 71 g/l, hematokrit 0,215, indikovaná a podaná hemosubstitúcia vo forme dvoch krvných transfúzií. Ešte pred ich podaním bola dvakrát nameraná hypotenzná hodnota tlaku, 76/44 a 96/60 mmHg (tab. 1). Počas následnej hospitalizácie sa už hypotenzné hodnoty krvného tlaku nevyskytli. Prvý popôrodný deň sme v krvnom obraze nezaznamenali efekt podanej hemosubstitúcie, hladina hemoglobínu 73 g/l a hematokrit 0,219, bola indikovaná opakovaná hemosubstitúcia dvoma krvnými transfúziami. Na ďalší deň sme zaznamenali vzostup v hemoglobíne na

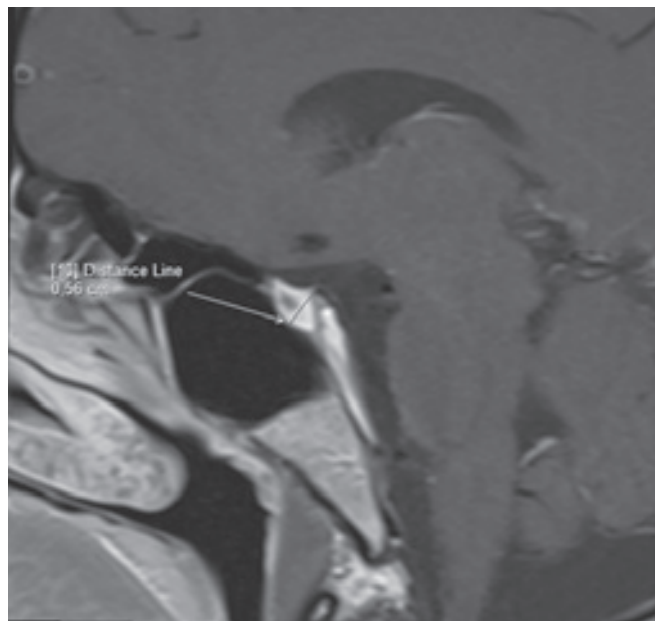
93 g/l, hladina hematokritu bola 0,28. Pacientka sa počas hospitalizácie sťažovala na bolesti v okcipitálnej oblasti hlavy, ktoré po analgetickej infúzii čiastočne ustúpili. Pacientku sme na 3. deň po pôrode prepustili.

Pacientka na ďalší deň navštívila pohotovostnú ambulanciu na klinike otorinolaryngológie, kam prišla pre bolesť hlavy, čelových dutín a udávala doma nameranú teplotu 39,0 °C. Otorinolaryngológ suponoval sínusitídu, odporučil cefuroxim. O 3 dni neskôr bola pacientka privezená v skorých ranných hodinách vozidlom rýchlej zdravotnej pomoci na našu pohotovosť. Dôvodom bola jej celková vyčerpanosť, popisovala vertigo, nauzeu, trpnutie nôh, bolesť hlavy, uší a taktiež dodala, že stále nedojčí. Objektívne bola zistená neistota pri chôdzi, labiálny herpes, pacientka komunikovala s latenciou. Bola afebrilná a v gynekologickom náleze sme nezistili žiadnu patológiu, preto sme pacientku odoslali na ambulanciu interného urgentu. V rámci laboratórneho nálezu bola zistená ťažká hyponatrémia 113 mmol/l, elevácia C-reaktívneho proteínu 108 mg/l a preto bola s diagnózou ťažkej hyponatrémie v dif. dg. prijatá na metabolickú jednotku intenzívnej starostlivosti. Realizovaná výpočtová tomografia (CT) mozgu bola bez záchytu akútnych ischemických a hemoragických zmien. Od úvodu zahájená komplexná liečba, empirická antibiôtická terapia (sultamicilín), korekcia hyponatrémie hypertonicnými roztokmi za prísneho monitoringu mineralogramu. Vzhľadom na podozrenie na hypopituitarizmus boli doplnené hladiny hypofyzárnych hormónov (tab. 2) a magnetická rezonancia (MR) mozgu so zameraním na hypofýzu (obr. 1). Laboratórne bol potvrdený panhypopituitarizmus a zahájená



Obr. 1. Magnetická rezonancia mozgu 7 dní po pôrode. Zväčšená hypofýza propagovaná supraselárne s centrálnou nesýtiacou sa zložkou, s diskretným kontaktom na chiazmu, t. č. bez zakrvácania, najskôr sa jedná o postischemické zmeny adenohypofýzy.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging 7 days after childbirth. There is an enlarged pituitary gland propagating suprasellarly, with a non-saturable component centrally located, with discrete contact to the chiasm, and without any signs of bleeding. This most likely represents postischemic changes in the adenohypophysis.



Obr. 2. Magnetická rezonancia mozgu 8 mesiacov po pôrode. Prítomný obraz parciálnej empty sella s atrofiou a cystoidnou degeneráciou hypofýzy – po infarzácii, patrná regresia veľkosti hypofýzy.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging 8 months after childbirth. This image shows a partial empty sella with atrophy and cystoid degeneration of the pituitary gland – after infarction, there is a noticeable decrease in size of the pituitary.

liečba hydrokortizónom 3×100 mg i.v. s postupným redukovaním dávky. Po týždni bola začatá substitúcia levotyroxínom. Doplnené oftalmologické vyšetrenie, ktoré bolo v medziach normy. Pacientka bola po týždni v dobrom stave prepustená.

Aktuálne je dispenzarizovaná endokrinológom, nastavená na substitučnú liečbu desmopresínom, levotyroxínom, hydrokortizónom. Od gynekológa nasadená kombinovaná hormonálna substitúcia obsahujúca dienogest a estrogén.

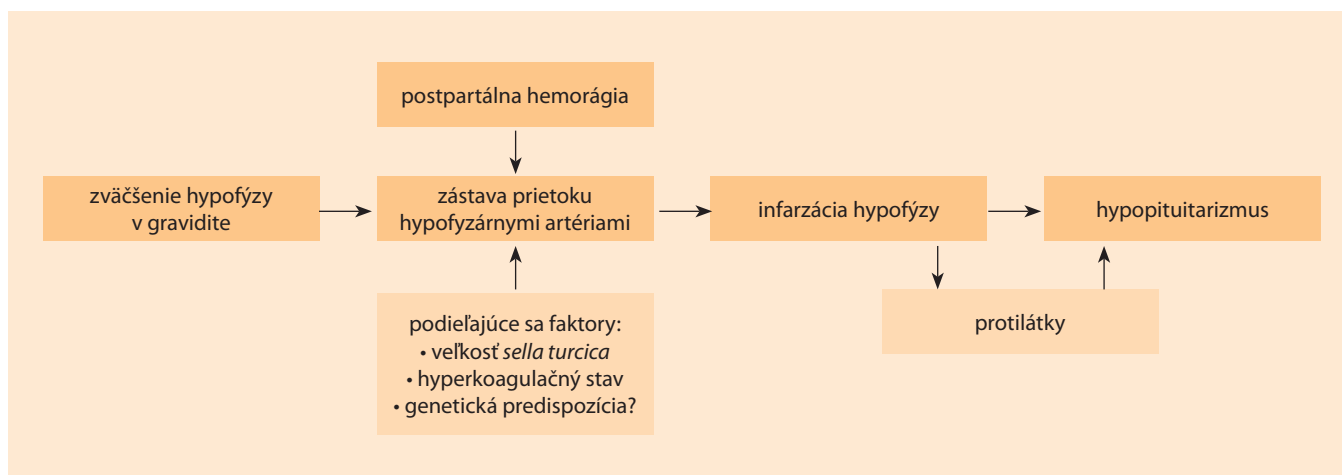
Diskusia

Sheehanov syndróm označuje hypopituitarizmus, ktorý vznikol ako dôsledok ischemickej nekrózy hypofýzy. K nekróze hypofyzárneho tkaniva dochádza najčastejšie kvôli závažným krvným stratám a následnej hypotenzii v súvislosti s pôrodom.

Popisovaná prevalencia je vzhľadom na komplikovanú a oneskorenú diagnostiku častokrát podceňovaná. Vyšší výskyt postpartálneho hypopituitarizmu je v krajinách s menej kvalitnou pôrodnickou starostlivosťou, kde sú bežné domáce pôrody. Odhadovaná prevalencia v Indii je približne 3 %, pričom v tejto krajine až dve tretiny pôrodov prebieha mimo zdravotníckeho zariadenia [1]. Gokalp et al. vo svojej retrospektívnej analýze z Turecka uvádza, že 62 % pacientok s diagnostikovaným SS porodilo doma [2]. Síce je jasné, že vďaka rozvinutej pôrodnickej starostlivosti je vo vyspelých krajinách prevalencia nižšia, SS nie je až taký vzácny a prevalencia sa môže v najbližších rokoch zvýšiť v dôsledku migrácie obyvateľstva. Z databázy, ktorá sleduje pacientov s deficitom rastového hormónu, prevažne z európskych krajín, sa ukázal byť SS ako šiesta príčina

deficitu rastového hormónu s prevalenciou 3,1 % [3]. V retrospektívnej štúdií, realizovanej na Islande, zistili prevalenciu 5,1 na 100 000 [4].

Patogenéza SS nie je doteraz jednoznačne objasnená, zdá sa, že proces vzniku hypopituitarizmu je multifaktoriálny. Uvažuje sa o veľkostných faktoroch, teda veľkosti hypofýzy a priestoru, v ktorom je hypofýza uložená – sella turcica. V tehotenstve je hypofýza fyziologicky zväčšená, dochádza k hyperplázii a hypertrofii laktotrofných buniek, avšak bez zodpovedajúcej adaptácie krvného prietoku. Dinç et al. zistili, že niektoré rozmery hypofýzy sa môžu počas gravidity zväčšiť až o 120 % [5]. Zväčšenie hypofýzy sa však deje v ohraničenom priestore tureckého sedla a tlak v tomto priestore stúpa, čo vedie k zníženiu tlakového gradientu medzi hypotalamom a hypofýzou. Keďže hypofýza



Obr. 3. Etiopatogenéza Sheehanovho syndrómu [17].

Fig. 3. Etiopathogenesis of Sheehan's syndrome [17].

patrí medzi najviac prekrvené orgány, je veľmi náchylná na poškodenie v dôsledku náhlej krvnej straty. Veľkosť tureckého sedla sa ukázala byť taktiež rizikovým faktorom. Pacientky s menším objemom selly, majú vyššie riziko rozvoja SS [6]. Ďalším supponovaným faktorom, ktorý sa môže spolupodieľať na progresii stavu, sú protilátky proti hypofýze a hypotalamu. De Bellis et al. zistili vo svojej štúdii výskyt anti-hypofyzárných a anti-pituitárnych protilátok u 40 % a 35 % pacientok s rozvinutým SS [7]. Naproti tomu, v ďalšej štúdii sa výskyt protilátok proti hypofýze nevyskytol ani u jednej pacientky [8]. Nie je však stále jasné či protilátky vzniknú ako autoimunitná reakcia na antigény uvoľnené z nekrotického tkaniva hypofýzy, alebo sú príčinou tohto stavu. Hyperkoagulačný stav je ďalší diskutovaný faktor. Gokalp et al. zisťovali prítomnosť mutácií v génoch ovplyvňujúcich koaguláciu, pričom polymorfizmy v metyléntetrahydrofolát reduktáze (MTHFR) boli štatisticky významne častejšie prítomné u pacientok so SS [9]. V ďalšej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 53 pacientok s verifikovaným SS, výskyt polymorfizmov nepozorovali [10]. Na obr. 3 je diagram znázorňujúci etiopatogenézu SS.

Podľa množstva poškodeného hypofyzárneho tkaniva a teda deficientných hormónov sa odvíja klinický obraz,

ktorým trpia pacientky so SS. Udáva sa, že nástup ťažkostí je rôznorodý, väčšinou mesiace až roky po kritickom pôrode. Medzi dva najčastejšie klinické symptómy patrí agalaktia a amenorea, mnoho žien je však dlho asymptomatických, resp. iba so subklinickými prejavmi. Ramiandrasoa et al. dodávajú, že problémom vyššie spomenutých patologických príznakov je, že pacientky s postpartálnou hemorágiou, ktoré sú náchylné na rozvoj SS, môžu podstúpiť hysterektómiu s následnou hospitalizáciou na jednotke intenzívnej starostlivosti, kde dojčenie nepatrí medzi priority a tým pádom sa amenorea ani agalaktia klinicky neprejavia [11]. Väčšina pacientok trpí ľahkou formou hypopituitarizmu s nešpecifickými prejavmi ako únava, slabosť, hypotenzia a intolerancia chladu. Práve táto skupina pacientok so SS, zostáva nedagnostikovaná alebo zle liečená antidepressívami a vitamínovými doplnkami. Preto je možné, že takéto pacientky sa vyskytnú prvýkrát v ambulancii urgentného príjmu v stave ťažkej hypoglykémie a/alebo hypokortizolémie (ktorých spúšťačom môže byť stresová situácia napr. vo forme infekcie). V retrospektívnej štúdii z Turecka bol SS druhá najčastejšia príčina hypoglykémie u akútne prijatých pacientov, pričom prvou príčinou bola nesprávne dávkovaná antidiabetická

terapia [12]. Akútny priebeh tohto ochorenia, ako aj v našom prípade, je skôr vzácnosťou a môže byť život ohrozujúci. Matsuzaki et al. prezentujú prípad akútneho SS s obrovskou krvnou stratou (cca 5 l), kedy pacientka na ôsmy deň začala mať záchvaty a upadla do bezvedomia. Zároveň realizovali prehľad ostatných publikovaných prípadov akútneho SS [13]. Z 21 prezentovaných prípadov sa v 12 vyskytla hypotenzia pod 90 mmHg, čo naznačuje, že by sa mohlo jednať o rizikový faktor v rozvoji akútneho SS. V jednom prípade sa dokonca jednalo o ťažkú hypotenziu navodenú epidurálnou analgéziou, v dôsledku, ktorej sa rozvinul akútny SS [14]. V 16 prípadoch sa príznaky rozvinuli v rámci prvých 10 dní šestonedelia a jednalo sa o hyponatrémiu v dôsledku adrenálnej insuficiencie, diabetes insipidus, hypothyroidizmus a panhypopituitarizmus. Adenohypofýza je oveľa náchylnejšia na poškodenie, poškodenie neurohypofýzy s rozvojom klinických príznakov je vzácne a k rozvoju diabetes insipidus dôjde iba u 5 % pacientov so SS [2]. Napriek tomu, mnoho pacientov má alterované funkčné testy neurohypofýzy, čo dokázali aj Atmaca et al. vo svojej štúdii, v ktorej u 29 % sledovaných pacientov so SS diagnostikovali parciálny diabetes insipidus [15]. Sheehan už v roku 1963 upozorňoval na možný vznik

diabetes insipidus u niektorých pacientov, pričom klinické príznaky môžu byť v postpartálnom období ľahko prehliadnuté: polyúria pripisovaná vylučovaniu intravenózne podaných liečiv a zmenšovaniu opuchov a polydypsia ako možný príznak po veľkej krvnej strate počas pôrodu, prípadne v rámci horúčky počas šestonedelia [16].

Diagnostika SS spočíva na niekoľkých esenciálnych kritériách:

1. pôrodnica anamnéza postpartálnej hemorágie;
2. závažná hypotenzia alebo šok, ktorý si vyžadoval transfúziu;
3. agalaktia;
4. neobnovenie menštruačných cyklov;
5. rôzny stupeň poruchy hypofyzárnych hormónov;
6. obraz parciálne alebo kompletne prázdnej sella turcica na MR [17].

Neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky je stanovenie bazálnych hladín niektorých hormónov (prolaktín, voľný T3, voľný T4, TSH – tyreotropín, kortizol, FSH – folitropín, LH – luteinizačný hormón a iné), prípadne tzv. dynamické testy. Diagnostika SS môže byť náročná, keďže hypopituitarizmus ako základný problém ochorenia, nemá ustálené klinické prejavy. Subjektívne príznaky pacientok ako slabosť, únava, nechúť do jedla či bolesť hlavy sú nešpecifické a dokonca aj už spomínané klasické symptómy, popôrodná agalaktia a amenorea, môžu byť prehliadnuté. Preto nie je nič nezvyčajné, keď medzi kritickým pôrodom a určením diagnózy prejdú desiatky rokov. Gokalp et al. vo svojej retrospektívnej analýze uvádzajú možné diagnostické oneskorenie až 36 rokov [2]. Potvrďujú to aj práce iných autorov, ktorí priemerné diagnostické zdržanie popisujú od 9 po 19,7 rokov [6,11,18]. V rámci

diferenciálnej diagnostiky možno uvažovať o nádoroch hypofýzy, ktoré sú najčastejšou príčinou hypopituitarizmu. V rámci rovnakého patofyziologického mechanizmu, môže dôjsť k ischémii predtým klinicky nemého adenómu a príznaky môžu byť veľmi podobné ako v prípade akútneho SS. Vzácnym prípadom je autoimunitná hypofyzitída [19].

Liečba pacientky so SS sa nelíši od liečby hypopituitarizmu, vzniknutého z iných príčin a spočíva v substitúcii jednotlivých chýbajúcich hormónov. Liečba je celoživotná, s nevyhnutnou úpravou dávky hydrokortizónu s ohľadom na aktuálnu záťaž pacienta (väčšia fyzická záťaž, infekcia, chirurgický zákrok). Esenciálna je náhrada hormónov štítnej žľazy a glukokortikoidov. V prípade deficitu adrenokortikotropínu (ACTH) aj TSH, sa dopĺňajú najprv deficientné glukokortikoidy, čím sa zabráni vzniku adrenálnej krízy, pretože v rámci hypotyreózy je znížené odbúravanie kortizolu. Nemenej dôležitá je hormonálna substitučná terapia, ktorej nasadenie závisí od menopauzálného statusu pacientky.

Záver

Na záver možno dodať, že v prvom rade je vôbec nutné na túto vzácnu klinickú entitu myslieť. Varovným signálom by mal byť pre klinika údaj, že šestonedielka po pôrode s väčšou krvnou stratou nedojsť a ani s odstupom času sa nedostaví menštruácia, avšak klinické prejavy môžu byť rôznorodé.

Literatúra

1. Zargar AH, Singh B, Laway SR et al. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril* 2005; 84(2): 523–528. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.022.

2. Gokalp D, Alpagat G, Tuzcu A et al. Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(11): 904–907. doi: 10.1080/09513590.2016.1190331.

3. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(6): 703–713. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00695.x.

4. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(3): 349–354. doi: 10.1530/EJE-10-1004.

5. Dinç H, Esen F, Demirci A et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998; 39(1): 64–69. doi: 10.1080/02841859809172152.

6. Diri H, Tanriverdi F, Karaca Z et al. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(3): 311–318. doi: 10.1530/EJE-14-0244.

7. De Bellis A, Kelestimir F, Sinisi AA et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(2): 147–152. doi: 10.1530/EJE-07-0647.

8. González-González JG, Borjas-Almaguer OD, Salcido-Montenegro A et al. Sheehan's syndrome revisited: underlying autoimmunity or hypoperfusion? *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 8415860. doi: 10.1155/2018/8415860.

9. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M et al. Analysis of thrombophilic genetic mutations in patients with Sheehan's syndrome: is thrombophilia responsible for the pathogenesis of Sheehan's syndrome? *Pituitary* 2011; 14(2): 168–173. doi: 10.1007/s11102-010-0276-x.

10. Diri H, Sener EF, Bayram F et al. Etiopathogenesis of Sheehan's syndrome: roles of coagulation factors and TNF-alpha. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 514891. doi: 10.1155/2014/514891.

11. Ramianrasoa C, Castinetti F, Raingard I et al. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(4): 431–438. doi: 10.1530/EJE-13-0279.

12. Güven M, Bayram F, Güven K et al. Evaluation of patients admitted with hypoglycaemia.

Publikačné etika: Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritériá pre publikácie zasielané do biomedicínskych časopisov.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt záujmov: Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie/práce nemajú žiadny konflikt záujmov.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

mia to a teaching hospital in Central Anatolia. *Postgrad Med J* 2000; 76(893): 150–152. doi: 10.1136/pmj.76.893.150.

13. Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 188. doi: 10.1186/s12884-017-1380-y.

14. Dejager S, Gerber S, Foubert L et al. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med* 1998; 244(3): 261–266. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00370.x.

15. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C et al. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome.

Eur J Endocrinol 2007; 156(5): 563–567. doi: 10.1530/EJE-06-0727.

16. Sheehan HL, Whitehead R. The neurohypophysis in post-partum hypopituitarism. *J Pathol Bacteriol* 1963; 85(1): 145–169. doi: 10.1002/path.1700850115.

17. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F et al. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* 2016; 51(1): 22–31. doi: 10.1007/s12020-015-0726-3.

18. Ozkan Y, Colak R. Sheehan syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26(3): 257–260.

19. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J* 1997; 44(1): 1–10. doi: 10.1507/endocrj.44.1.

ORCID autóra

A. Dobiaš 0009-0009-4860-8131

Doručené/Submitted: 27. 8. 2024

Prijaté/Accepted: 10. 10. 2024

MUDr. Aurel Dobiaš

Gynekologicko-pôrodnícka klinika

FN Trnava

Andreja Žarnova 11

917 02 Trnava

Slovenská republika

aureldobias@gmail.com

MO
Masarykův
onkologický
ústav



více informací
o pracovní pozici

Masarykův onkologický
ústav nabízí pracovní
příležitost pro lékaře/
lékařku na Oddělení
gynekologické onkologie

Bližší informace o nabízené pozici podá
prim. MUDr. Monika Náležinská

☎ 543 132 312

✉ monika.nalezinska@mou.cz

Nástup možný dle dohody.



Prenatal diagnosis of parasitic conjoined twins

Prenatálna diagnostika parazitických zrastených dvojčiat

P. Gašparová, Z. Ballová, M. Sitáš, E. Dosedla

Department of Gynaecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafarik University and Hospital AGEL Košice-Šaca Inc., Košice-Šaca, Slovak Republic

Summary: Heteropagus or parasitic conjoined twins represent an extremely rare anomaly, occurring in approximately 1 in 1 million cases. This condition is characterized by the presence of a parasitic twin with significant congenital abnormalities attached to an otherwise typically healthy fetus. The well-developed twin is known as the "autosite" or "host," while the severely affected fetus is termed the "parasite." Survival of the defective twin depends on the cardiovascular system of the second, relatively normal fetus. We present the case of a 27-year-old primigravida in her 14th week of pregnancy with ultrasound findings indicating parasitic conjoined twins, specifically omphalopagus.

Key words: conjoined twins – parasitic twins – heteropagus – prenatal diagnosis

Súhrn: Heteropágy alebo parazitické zrastené dvojčatá predstavujú extrémne zriedkavú anomáliu, ktorá sa vyskytuje približne v 1 z 1 milióna prípadov. Sú charakterizované prítomnosťou parazitického dvojčata s významnou vrodenu abnormalitou, pripojeného k zvyčajne inak zdravému plodu. Dobre vyvinuté dvojča je známe ako „autosite“ alebo „hostiteľ“, zatiaľ čo ťažko postihnutý plod sa nazýva „parazit“. Prežitie defektného dvojčata závisí od kardiovaskulárneho systému druhého, relatívne normálneho plodu. Predstavujeme prípad 27-ročnej primigravidy v 14. týždni gravidity s ultrazvukovým nálezom poukazujúcim na parazitické zrastené dvojčatá, omfalopágy.

Kľúčové slová: zrastené dvojčatá – parazitické dvojčatá – heteropágy – prenatálna diagnostika

Introduction

Heteropagus or parasitic conjoined twins are a highly uncommon anomaly with an estimated incidence of less than 0.1 in 100,000 births. Among all instances of conjoined twins, the incidence can range from 4.5% to 15% [1]. The earliest reliable report of this phenomenon likely dates back to the 16th century by the French surgeon Ambroise Paré, who described an acephalous body attached to the abdomen in one of his patients [2].

This anomaly is characterized by a parasitic twin with significant congenital abnormalities joined to an otherwise relatively normal fetus. Heteropagus twins

are connected at one of the shared points, similar to intact conjoined twins. They often have externally attached supernumerary limbs, sometimes with some viscera, and rarely a functional brain or heart. The well-developed twin is referred to as the "autosite" or "host," and the critically defective fetus is referred to as the "parasite." Tissues of the severely defective twin depend on the cardiovascular system of the second, relatively normal fetus for survival [2–4].

Parasitic conjoined twins arise when monozygotic twins do not separate completely, resulting in the dominance of one embryo's development over the

other [5]. The asymmetry between the autosite and parasite likely occurs due to vascular compromise, causing the parasite's tissue to rely on collaterals from the autosite. This leads to selective ischemic atrophy in the deprived portion of the parasite's body [6]. Sonographic examination plays a crucial role in prenatal diagnosis [7].

Case report

A 27-year-old primigravida was referred to our department for an ultrasound examination during her 14th week of pregnancy. Her family and personal medical history were unremarkable, and the pregnancy occurred after spontaneous

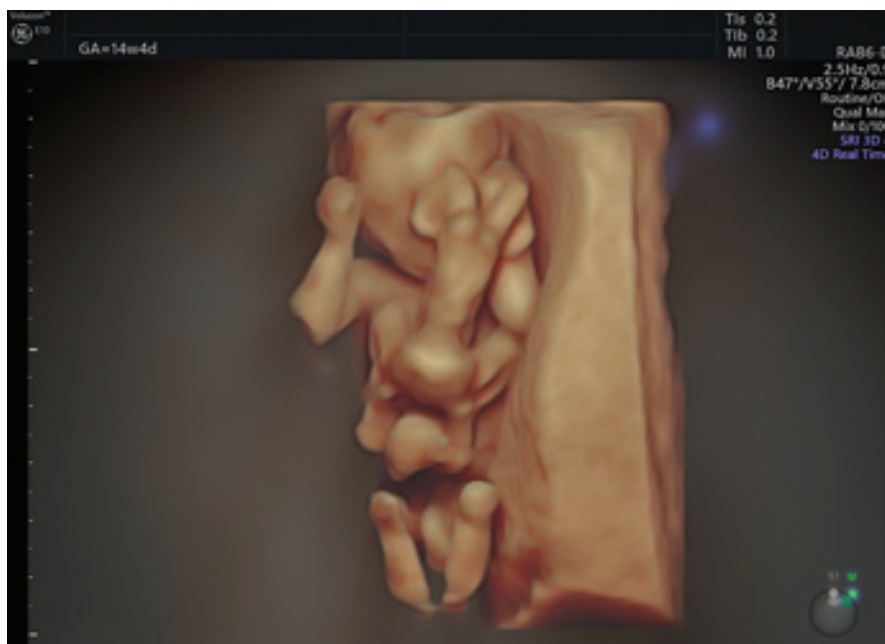


Fig. 1. High-definition three-dimensional ultrasound image at 14th weeks of gestation showing parasitic conjoined twins (omphalopagus), with the extrafetal body (parasite) attached above the umbilical cord insertion, displaying an omphalocele of the autosite.

Obr. 1. Trojrozmerný ultrazvukový obraz s vysokým rozlíšením v 14. týždni tehotenstva znázorňuje parazitické zrastené dvojčatá (omfalopágy) s extrafetálnou časťou (parazitom) pripojenou nad inzerciou pupočníka, zobrazuje omfalokélu autosite.

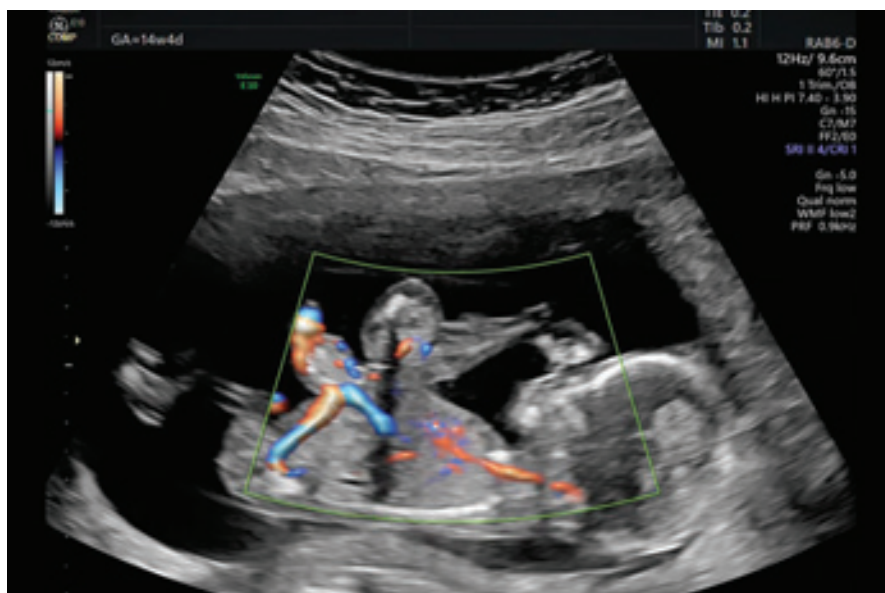


Fig. 2. Mode with color flow mapping ultrasound image at 14th weeks of gestation showing a parasitic fetus connected at the midline to the anterior abdominal wall of the autosite through soft tissue with weak vascularization. The soft tissue of the umbilical cord contained a total of five vessels – three in the umbilical cord of the autosite and two in the umbilical cord of the parasite.

Obr. 2. Ultrazvukový obraz s farebným mapovaním toku v 14. týždni tehotenstva zobrazuje parazitický plod spojený v stredovej línii s prednou brušnou stenou hostiteľa mäkkým tkanivom so slabou vaskularizáciou. Mäkké tkanivo pupočníka obsahovalo celkovo päť ciev – tri v pupočníku hostiteľa a dve v pupočníku parazita.

conception. She had not taken any medications or been exposed to teratogens, and all serological tests, including those for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, HIV, hepatitis B surface antigen, and *Treponema pallidum hemagglutination*, had negative results.

During the ultrasound examination, conducted with a Voluson E10 system (GE Medical Systems Milwaukee, WI) using a convex 4–8 MHz abdominal transducer (RAB 4–8 L), bifetal gravidity was identified, complicated by parasitic conjoined twins. The crown-rump length of the first fetus was 86 mm, corresponding to 14 weeks and 4 days of pregnancy. A dominant omphalocele measuring 10 × 9 mm was present. The second twin, a parasitic fetus, was an acardiac and acranium conjoined above the navel in the epigastrium and distal part of the chest with the first fetus in the umbilical area, resulting in an omphalopagus conjoined twin (Fig. 1). This connection occurred through soft tissue with diminished vascular support. The fetuses had a total of five vessels in the soft umbilical cord tissue – three in the umbilical cord of the autosite and two in the parasite (Fig. 2).

The patient was informed about the unfavorable prognosis and requested a termination of the pregnancy. Termination was performed through ultrasound-guided dilation and evacuation, using a combination of forceps and aspiration under general anesthesia. Aborted tissues were sent in for histological examination, confirming the presence of five vessels in the umbilical cord samples, with no other significant findings.

Discussion

Conjoined twins are characterized by the region of their conjoined bodies, resulting from incomplete monozygotic twinning. Their development reveals a duplication anomaly believed to stem from the conception of a single zygote, likely

arising from the splitting and incomplete separation of the inner cell mass within 3–15 days after fertilization. This anomaly might also arise from the fusion of two distinct embryonic discs [8].

Conjoined twins can be symmetrical (diplopagus) or asymmetrical. Symmetrical conjoined twins are approximately equal in size and joined symmetrically, while asymmetrical conjoined twins involve one nearly normal twin (autosite) and an incomplete twin (parasite), fully dependent on the autosite for growth [9]. Conjoined twins are classified based on the most prominent site of union, such as cephalopagus (head), thoracopagus (thorax), omphalopagus (abdomen), ischiopagus (pelvis), parapagus (side), craniopagus (cranium), pygopagus (sacrum), or rachipagus (spine, back) [10].

Death of the parasitic twin during embryonic development results in the autosite retaining vascularized body parts in the heteropagus twin. The exact cause of embryonic death is unknown, but may involve ischemic atrophy, insufficient cardiac function of the parasite, or vascular steal from the autosite. The parasitic twin typically lacks a heart, receiving blood supply from vessels originating in various regions of the autosite, such as the liver, epigastric artery, umbilical vessels, or falciform ligament [11].

Fetiform masses may also be located within the body of the autosite or protrude from the mouth, known as fetus in fetu (endoparasitic twin). The heart and brain are typically vestigial or entirely absent, similar to cases of external parasitic twins [4].

Autosite twins often have congenital cardiac malformations, potentially caused by hemodynamic changes

associated with supporting the parasitic twin [11]. Omphalocele is also common in the autosite [12]. Prenatal ultrasound is crucial for diagnosing conjoined twins, with possible confirmation as early as the 12th week. By the 20th week, prenatal ultrasonography can provide detailed anatomical information [13].

Postnatal diagnosis is complemented by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging to offer a comprehensive view of blood circulation and type of connection, contributing to enhanced surgical success rates and reduced postoperative complications. Cesarean delivery is recommended to prevent complications during childbirth and reduce the risk of birth injury due to frequent occurrence of a large parasite with an anomalous shape [14].

Surgical separation poses significant challenges and requires a multidisciplinary team. Optimal timing for surgical separation varies, with elective procedures recommended for infants between 9 and 12 months old. Early separation might be required in emergent conditions such as congestive cardiac failure, respiratory distress, intestinal obstruction, gastroschisis, and obstructive uropathy [13]. Preferred treatment is complete excision, although surgical challenges depend on the location [7]. Survival rates are generally favorable in heteropagus twins due to less extensive vascular and visceral connections between the autosite and parasite compared to symmetric conjoined twins [2].

Conclusion

Parasitic conjoined twins represent an uncommon anomaly of monochorionic,

monoamniotic twins. Prenatal ultrasound diagnosis is crucial for identifying this anomaly, which can be established as early as the 1st trimester. Three-dimensional ultrasound provides deeper insights into parasitic twins, offering a clearer view and improved understanding of how their fetal parts are arranged spatially.

References

1. Muhelo AR, Montemezzo G, Da Dalt L et al. Successful management of a parasitic ischiopagus conjoined twins in a low-income setting. *Clin Case Rep* 2018; 6(2): 385–390. doi: 10.1002/ccr3.1374.
2. Sharma G, Mobin SS, Lypka M et al. Heteropagus (parasitic) twins: a review. *J Pediatr Surg* 2010; 45(12): 2454–2463. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.07.002.
3. Takrouney MH, Ibrahim IA, Abdel-Ghaffar HS et al. Conjoined twins: a report of four cases. *Int J Surg Case Rep* 2020; 73: 289–293. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.06.072.
4. Spencer R. Parasitic conjoined twins: external, internal (fetuses in fetu and teratomas), and detached (acardiacs). *Clin Anat* 2001; 14(6): 428–444. doi: 10.1002/ca.1079.
5. Stahr N, Guggenberger R, Kellenberger CJ et al. In utero and postnatal imaging findings of parasitic conjoined twins (ischiopagus parasiticus tetrapus). *Pediatr Radiol* 2015; 45(5): 767–770. doi: 10.1007/s00247-014-3172-0.
6. Menon P, Solanki S, Samujh R et al. External and internal parasitic conjoined twinning: diverse presentation and different surgical challenges. *Afr J Paediatr Surg* 2022; 19(4): 223–227. doi: 10.4103/ajps.ajps_78_21.
7. Pang H, Zang J, Qiu L. Prenatal diagnosis of parasitic conjoined twins using three-dimensional ultrasound: a case report. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 148(2): 265–266. doi: 10.1002/ijgo.13017.
8. Gedikbaşı A, Yıldırım G, Saygılı S et al. Prenatal diagnosis of conjoined twins: four cases in a prenatal center. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2010; 11(4): 174–177. doi: 10.5152/jtgga.2010.32.
9. Abubakar AM, Ahidjo A, Chinda JY et al. The epigastric heteropagus conjoined twins. *J Pediatr Surg* 2011; 46(2): 417–420. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.045.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Publikačné etika: Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritériá pre publikácie zasielané do biomedicínskych časopisov.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Konflikt záujmov: Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie/práce nemajú žiadny konflikt záujmov.

10. Spencer R. Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology. *J Pediatr Surg* 1996; 31(7): 941–944. doi: 10.1016/s0022-3468(96)90417-0.

11. Ozkan-Ulu H, Yilmaz Y, Sari FN et al. An unusual case of heteropagus: autosite with a complex cardiac malformation. *Pediatr Neonatol* 2011; 52(6): 358–360. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.08.011.

12. Ahmed K, Mahdi BD, Hayet Z et al. Thoracic heteropagus conjoined twins associated to an omphalocele: report of a case and complete review of the literature. *Afr J Paediatr Surg* 2016; 13(4): 209–212. doi: 10.4103/0189-6725.194670.

13. Baskaran D, Aleem MA, Ravi R. Parasitic twin with gastroschisis is one of the rarest variant of conjoined twins: a case report. *Indian J Surg* 2015; 77(Suppl 1): 90–911. doi: 10.1007/s12262-014-1165-8.

14. Zhu W, Cui X, Wu Z et al. Case report: epigastric heteropagus twins and literature review. *Front Pediatr* 2023; 11: 1088480. doi: 10.3389/fped.2023.1088480.

ORCID of authors

P. Gašparová 0000-0002-6354-6911

Z. Ballová 0000-0002-0605-948X

M. Sitáš 0000-0002-7273-1051

E. Dosedla 0000-0001-8319-9008

Submitted/Doručené: 10. 9. 2024

Accepted/Prijaté: 10. 10. 2024

Assoc. Prof. Erik Dosedla, MD, PhD, MBA
Department of Gynaecology and Obstetrics
Faculty of Medicine
Pavol Jozef Safarik University
Hospital AGEL Košice-Šaca Inc.
Lúčna 57
040 15 Košice-Šaca
Slovak Republic
erik.dosedla@nke.agel.sk

Torze dělohy u primigravidy během císařského řezu s koincidencí HELLP syndromu

Uterine torsion during cesarean section coinciding with HELLP syndrome

M. Skuhrovcová, M. Sládková, S. Martan

Gynekologicko-porodnické oddělení, Nemocnice Nymburk s.r.o.

Souhrn: Torze dělohy je pro svou ojedinělost velmi nebezpečná komplikace těhotenství a porodu, často opomíjená, a může v některých případech ohrozit na životě jak rodičku, tak i její dítě. V našem případě bylo termínové těhotenství ukončeno akutním císařským řezem kvůli podezření na HELLP syndrom s peroperačním nálezem torze dělohy o 120°. Děloha byla derotována a zbytek operace byl proveden dle standardního postupu. Následky vzniklého stavu tak byly pro rodičku a její dítě zcela minimální a pooperační stav stabilní a nekomplikovaný. Zařazením i této raritní komplikace do diferenciální diagnostiky akutně vzniklých obtíží s bolestmi epigastria a zvracením v těhotenství můžeme včasné zabránit někdy až fatálním komplikacím pro matku i dítě.

Klíčová slova: HELLP syndrom – torze dělohy – císařský řez

Summary: Uterine torsion belongs to one of the most dangerous labor complications also because of its rarity. As it is not common for an obstetrician to come across this state, it is usually not at the very top of the differential diagnostics list when solving acute child delivery complications. However, it is serious enough to pose a lethal threat to both mother and child. In this case, the term gravidity was ended by acute cesarean section because of HELLP syndrome. During the operation, as well as after a complicated delivery and hysterotomy suture uterine torsion of 120 degrees to the right, the patient was diagnosed with detorsion. The rest of the operation was done according to normal standards. Thanks to this very prompt procedure, the aftermath of the described state meant little to no harm to the mother and her child. This case study should highlight the importance of including uterine torsion into differential diagnostics of acute abdominal pain and vomiting to prevent fatal labor complications for the mother and her child.

Key words: HELLP syndrome – uterine torsion – cesarean section

Úvod

Torze dělohy vzniká přetočením kolem její podélné osy o více než 45° (nejčastěji o 180° do max. 720° [1]). Ze dvou třetin je děloha při torzi dextrorotována [2] a nejčastěji vzniká v místě přechodu mezi děložním čípkiem a tělem děložním [3]. Jedná se o vzácnou komplikaci těhotenství a porodu, nejčastěji vzniká ve III. trimestru [4]. Klinicky se projevuje kolikovitými bolestmi břicha, nauzeou, zvracením, vaginálním krvácením, fetální bradykardií, nepostupujícím porodem, potížemi s močením či střevními komplikacemi. Příčinou tohoto stavu mohou být myomy, adnexální tumory, vrozené vývojové vady dělohy, poruchy

pojiva, pánevní abnormality, úrazy či malprezentace plodu. Ze 30 % je etiologie torze dělohy neznámá [5]. Celosvětově je popsáno kolem 250 případů torzi dělohy s perinatální mortalitou kolem 12 % [6].

Cílem naší kazuistiky je poukázat na důležitost zavzetí torze dělohy do diferenciální diagnostiky bolestí břicha se zvracením především u těhotných. HELLP syndrom jako vzácná, ale velmi nebezpečná komplikace těhotenství je oproti ní dobře znám, a tedy neopomíjen. Obě dvě tyto diagnózy mohou mít obdobný průběh a při jejich nerozpoznání mohou dospět k fatálním následkům pro matku i dítě.

Inspirací k předkládanému sdělení byla klinická zkušenost s provedením akutního císařského řezu při podezření na incipientní HELLP syndrom u termínového těhotenství s peroperačním nálezem torze dělohy.

Kazuistika

Primigravida, ukrajinské národnosti, ve 39+3, přijata akutně dne 8. 1. 2023 pro bolesti v epigastriu a zvracení k vyloučení HELLP syndromu. Další klinické obtíže neguje. V diferenciální diagnostice jsme pomýšleli na biliární koliku, event. dietní chybu. Pro opakovaně naměřenou normotenzi s negativní bílkovinou v moči jsme vyloučili preeklampsii.



Obr. 1. Zadní stěna dělohy s provedenou hysterotomií.

Fig. 1. Posterior part of the uterus with hysterotomy.

Laboratorně hraniční hodnoty močové kyseliny (353 $\mu\text{mol/l}$), zvýšené jaterní testy (ALT 1,71 $\mu\text{kat/l}$, AST 2,51 $\mu\text{kat/l}$), mírná trombocytopenie ($130 \times 10^9/\text{l}$), bez známek anémie (HGB: 125 g/l), LDH nebyla odebrána, žlučové kyseliny negativní: (3,7 $\mu\text{mol/l}$), mírná elevace CRP na 22, 8 mg/l a WBC ($14,9 \times 10^9/\text{l}$).

Anamnesticky byla v 8. týdnu těhotenství dne 5. 6. 2022 přivezena rychlou zdravotnickou pomocí (RZP) pro bolesti v pravém hypogastriu se zvracením a třídní zácpou. Dle chirurgického i gynekologického vyšetření uzavřeno, že se

nejedná o náhlou břišní příhodu (NBP) s potvrzením prosperujícího těhotenství. V rámci chirurgického konzilia byl proveden ultrazvuk břicha, kde byl zobrazen normální nálezní, appendix se nezobrazuje. Následně v rámci prenatalních kontrol pacientka udává po celou dobu prvního trimestru nauzeu s občasným zvracením. Ve II. trimestru si stěžuje na pálení žáhy s dobrým efektem omeprazolu. Až do 36. týdne těhotenství pozorujeme stále labilní polohu plodu se sklonem k šikmé až příčné poloze plodu. Všechny screeny měla v normě, orální

glukózový toleranční test negativní, pro negativním Rh faktor byla imunizována dne 15. 11. 2022.

Během jednodenní hospitalizace dochází spontánně k úpravě klinických obtíží, těhotná již nezvrací, nemá bolesti pravého epigastria. Kardiopulmonálně je po celou dobu hospitalizace i těhotenství stabilizována, bez otoků. Vaginální vyšetření s nálezem 2 cm hrdlo sakrálně, klenby plné, hlava naléhá. Ultrazukově zjištěna poloha plodu hlavičkou, normohydramnion, placenta bez známek odlučování, eutrofický plod. Výpočetní tomografie (CT) po celou dobu fyziologická. Příklad jsme uzavřeli jako dietní chybu a pro absenci anémie a úpravu klinických obtíží toho času jsme vyloučili HELLP syndrom. Naplánovali jsme preindukci porodu za 3 dny.

V den plánované preindukce 12. 1. 2023 jsme pacientku přijali akutně pro opětovné zvracení a bolesti epigastria ve 39+6 k vyloučení HELLP syndromu. Laboratorně významná elevace transamináz (ALT 6,1 $\mu\text{kat/l}$, AST 9,11 $\mu\text{kat/l}$), kyseliny močové (UA 406 $\mu\text{mol/l}$), celkového bilirubinu 29,5 $\mu\text{mol/l}$) i konjugovaného bilirubinu (4,6 $\mu\text{mol/l}$), významná trombocytopenie ($87 \times 10^9/\text{l}$), mírná elevace CRP těsně nad hladinu normy (8, 8 mg/l).

Při normotenzii a negativitě ACR vyloučena preeklampsie.

Uzavřeno jako HELLP syndrom dle klinického stavu a laboratorních hodnot. Z důvodu absence hemolytické anémie (HGB 132 g/l, HTC 0,33) jsme pomýšleli na incipientní fázi či atypický průběh. Laktátdehydrogenáza (LDH) nebyla odebrána,

Vyšetření CT bylo po celou dobu fyziologické, dle ultrazukového vyšetření (UZ) v dutině děložní vitální plod v poloze podélné hlavičkou, normohydramnion, placenta na zadní stěně, bez známek abrupce, plod eutrofický. Těhotenství bylo ukončeno akutním císařským řezem v celkové anestezii dne 12. 1. 2023, kdy byla perioperačně zjištěna torze dělohy o 120° (až po sutuře hysterotomie). Ta byla provedena na

zadní stěně dělohy. Kvůli torzi dělohy bylo problematické i vybavení dítěte za pomoci kleští.

Stručný popis operace

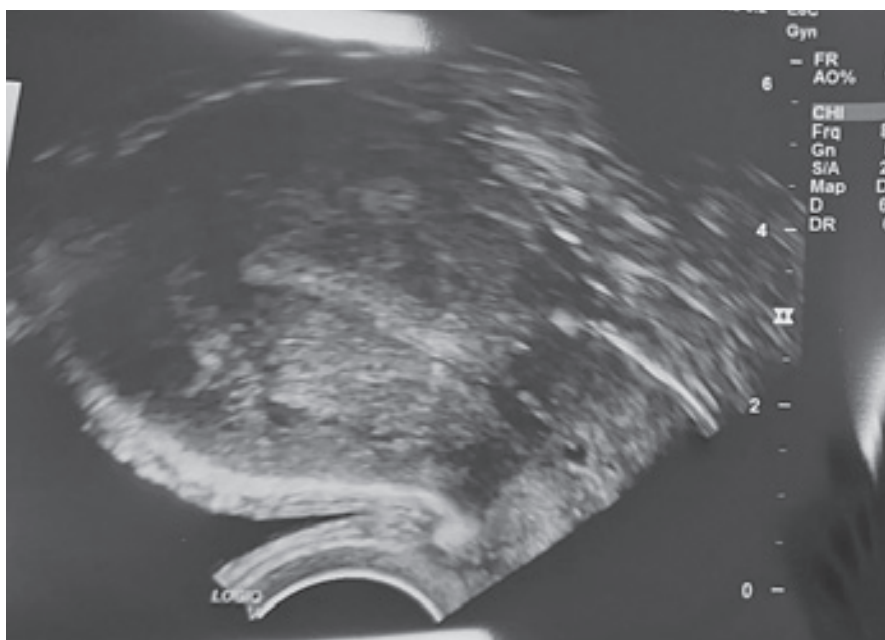
V klidné celkové anestezii laparotomie sec. pfnestiel. Po otevření dutiny břišní vidíme tubu s ovariem, varixy dolního děložního segmentu. Provádíme incizi plica vesicouterina a odsunutí močového měchýře kaudálně. Následně incize stěny děložní v dolním segmentu příčně s tupým rozšířením laterálně. Po otevření vaku blan odtéká čirá plodová voda. Obtížně jsme vybavili novorozence, chlapce, z polohy podélné hlavičkou forcepsem. Po vybavení placenty jsme provedli instrumentální revizi, následně jsme palpačně zkontrolovali hrdlo s jeho dilatací a suturou hysterotomie. Zjistili jsme torzi dělohy, hysterotomie provedena na zadní stěně děložní (obr. 1). Další postup dle zvyklosti – zavedli jsme drén do Douglasova prostoru. Krevní ztráta byla celkem 1 000 ml. Novorozeneček vážil 3 540 g a měl jednu obtočenou pupečníkem kolem krku.

Na sále byly podány 2 g fibrinogenu a nasadili jsme rehydratační infuzní terapii. Na oddělení byly následně podány dvě erymasy a jedna plazma. Pooperační průběh byl již bez komplikací a pacientka i novorozeneček byli ve stabilizovaném stavu.

Pro podezření na počínající HELLP syndrom jsme podali kortikoidní profylaktickou terapii a antibiotickou terapii cefalosporiny. Během hospitalizace dochází k postupné úpravě všech laboratorních hodnot. Čtvrtý den po akutním císařském řezu byla propuštěna s dítětem ve stabilizovaném stavu.

Anamnesticky měla těhotná pouze mírnou formu psoriázy (jen kožní projevy v oblasti hlavy, dekoltu, břicha), jinak byla zdravá. Z gynekologické anamnézy uvedla pouze dlouhodobě nepravidelný cyklus od 25 do 60 dnů.

Během následující kontroly na ambulanci po šestinedělí dne 21. 3. 2023 byla



Obr. 2. Ultrazvukový nálezn dělohy po provedení hysterotomie na zadní stěně po šestinedělí.

Fig. 2. Ultrasound of the uterus with hysterotomy on the posterior part 6 weeks after surgery.

pacientka ve stabilizovaném stavu, došlo pouze ke zhoršení projevů psoriázy.

Dle UZ se sutura hysterotomie na zadní stěně dělohy dobře hojila (obr. 2), pacientka byla bez dalších obtíží.

Diskuze

Torze dělohy je velmi vzácná těhotenská komplikace, proto jsme v rámci diferenciální diagnostiky bolesti epigastria se zvracením pomýšleli – i dle laboratorních hodnot – na HELLP syndrom.

V případě torze dělohy si obdobné klinické obtíže můžeme vysvětlit ischemií myometria při uzávěru děložní tepny a následném zvýšení tlaku v děloze a jejím otoku z důvodu blokády odtoku krve děložními žilami [7]. Zvracení mohlo být způsobeno drážděním nervu vagus.

Z laboratorního vyšetření nás k diagnóze HELLP syndromu vedla výrazná elevace jaterních transamináz s trombocytopenií, zvýšená hladina kyseliny močové, která vzniká při zvýšeném rozpadu buněk, jako je např. hemolýza, dále zvýšený konjugovaný bilirubin značící poškození jaterních buněk. Na druhou

stranu ji rozporovala nepřítomnost známek hemolytické anemie. LDH nebyla v našem případě odebrána. Je jisté k diskuzi, jestli laboratorní výsledky nemohly být ovlivněny i vlivem torze dělohy. Například elevace jaterních transamináz může nastat i při akutní ischemii. V retrospektivní studii z roku 2016 autoři uvádí elevaci AST a ALT při torzi cystického ovariálního teratomu, kdy po derotaci a odnětí teratomu došlo k úpravě transamináz bez nutnosti medikace [8].

Pro chybějící literární data laboratorních hodnot, která by popisovala zvýšené jaterní testy nebo trombocytopenii při torzi dělohy, se přikláníme k verzi, že i přes chybějící LDH se dle laboratorních hodnot jednalo o incipientní HELLP syndrom.

Z rizikových faktorů pro HELLP syndrom podporuje naši diagnózu u těhotné psoriáza, která může být jakožto autoimunitní onemocnění rizikovým faktorem. Jako rizikový faktor torze dělohy se dá uvážit dlouhodobě přetrvávající labilní poloha plodu až do 36. týdne těhotenství. Následně byla již poloha plodu stabilně hlavičkou.

K lepší diagnostice torze dělohy mohou přispět zobrazovací metody jako ultrazvuk, magnetická rezonance (MR) či zřídka CT. Na torzi dělohy musíme myslet, jakmile ultrazvukem zobrazíme změnu lokalizace placenty oproti předchozím vyšetřením. Je možné i v rámci dopplerovského měření zobrazit snížení průtoku uterinních arterií. K tomu nám poslouží neoficiální klasifikace torzí na základě duplexního dopplerovského měření.

1. torze s ischemií uterinních arterií;
2. torze s nulovým tokem v uterinních arteriích;
3. torze s obstrukcí pochvy a s nulovým tokem v uterinních arteriích [9].

V rámci MR vyšetření se může objevit horní část pochvy tvaru X místo fyziologického tvaru H dle pozorování Nicholse et al. [10].

Stejně jako u HELLP syndromu je i u torze dělohy u termínovaného těhotenství terapie operační, tedy provedení císařského řezu.

Závěr

Torze dělohy i HELLP syndrom jsou obě velmi nebezpečné diagnózy, které

především v těhotenství mohou ohrozit matku i plod na životě. Jakkoli se na HELLP syndrom v rámci diferenciální diagnostiky myslí velmi často pro jeho specifické klinické i laboratorní hodnoty, mělo by být pomýšleno i na torzi dělohy. Diagnózu ale vždy s jistotou potvrdíme pouze perioperačně.

Literatura

1. Darido J, Grevoul Fesquet J, Diari J et al. Hemorrhagic shock due to irreducible uterine torsion in a third trimester twin pregnancy: a case report. *Clin J Obstet Gynecol* 2020; 3: 085–089. doi: 10.29328/journal.cjog.1001055.
2. Guie P, Adjobi R, N'guessan E et al. Uterine torsion with maternal death: our experience and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(4): 245–246.
3. Thubert T, Abdul Razak R, Villefranque V et al. Uterine torsion in twin pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011; 40(4): 371–374. doi: 10.1016/j.jgyn.2010.12.005.
4. Liang R, Gandhi J, Rahmani B et al. Uterine torsion: a review with critical considerations for the obstetrician and gynecologist. *Transl Res Anat* 2020; 21. doi: 10.1016/j.tria.2020.100084.
5. Cook KE, Jenkins SM. Pathologic uterine torsion associated with placental abruption, maternal shock and intrauterine fetal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6): 2082–2083. doi: 10.1016/j.ajog.2004.09.003.

6. Carbonne B, Cabrol D, Viltart JP et al. Torison de l'uterus gravide. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23(6): 717–718.

7. Veselská A, Havelka P. Torze dělohy u dvojčetného těhotenství. *Ceska Gynekol* 2023; 88(2): 96–99. doi: 10.48095/cccg202396.

8. Namkung J, Park JH, Byun JH et al. Elevated aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the torsion of ovarian mature cystic teratoma: normalised after operation for torsion. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41(4): 612–615. doi: 10.1080/01443615.2020.1787966.

9. Rood K, Markham KB. Torsion of a term gravid uterus: a possible cause of intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler findings. *J Ultrasound Med* 2014; 33(10): 1873–1875. doi: 10.7863/ultra.33.10.1873.

10. Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC et al. Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. *Obstet Gynecol* 1995; 85(5 Pt 2): 888–890. doi: 10.1016/0029-7844(94)00283-j.

ORCID autorů

M. Skuhrovcová 0009-0004-1912-860X

Doručeno/Submitted: 16. 9. 2024

Přijato/Accepted: 10. 10. 2024

*MUDr. Monika Skuhrovcová
Gynekologicko-porodnické oddělení
Nemocnice Nymburk s.r.o.
Boleslavská třída 425/9
288 02 Nymburk
monikaskuhrovcova@gmail.com*

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Fetal total atrioventricular block in transgender man with systemic lupus erythematosus – literature review and establishment of a protocol with management and treatment with terbutaline

Totální fetální atrioventrikulární blokáda u transgender muže se systémovým lupus erythematosus – přehled literatury a stanovení léčebného protokolu při léčbě terbutalinem

M. E. M. Albrecht, N. R. C. R. de Miranda, M. Giuberti, E. Araujo Júnior

Department of Obstetrics, Paulista School of Medicine – Federal University of São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo-SP, Brazil

Summary: This case report describes a case of total atrioventricular block (TAVB) with positive anti-Ro/SSA antibodies in a transgender man who began follow-up at 31 weeks and 3 days of gestation. Despite many disagreements regarding treatment, corticosteroids were recommended for this patient. The fetal ventricular rate at the second weekly visit was 50 bpm and terbutaline was started to increase heart rate. Hospitalization and intravenous terbutaline for 3 days was chosen to better control maternal symptoms and monitor fetal vital signs, as well as daily monitoring of the ventricular rate. There was an increase in baseline ventricular rate of approximately 15%. After discharge from the hospital, weekly control fetal echocardiography was performed in addition to the indices proposed by Huhta for echocardiographic assessment of fetal cardiac function. Fetal ventricular rate in ambulatory controls did not fall below 55 bpm. Cesarean section was indicated at 35 weeks and 4 days of gestation due to premature rupture of ovular membranes. A male newborn was delivered weighing 2,250 grams with Apgar scores of 8 and 9 at the 1st and 5th minute, respectively. After 88 days of life, the infant was weighing 4,580 grams and a definitive bicameral epicardial pacemaker was implanted without complications. Even if there is a transient increase in fetal ventricular rate with the use of terbutaline, a pacemaker is indicated. Delivery should be at term to allow the fetus to achieve adequate weight and pulmonary maturity for definitive pacemaker implantation.

Key words: fetal atrioventricular block – maternal systemic lupus erythematosus – corticosteroids – β -sympathomimetics – management

Souhrn: Tato kazuistika popisuje případ totální atrioventrikulární blokády (TAVB) s pozitivními anti-Ro/SSA protilátkami u transgender muže, který byl sledován ve 31. týdnu a 3. dni gestace. Navzdory mnoha neshodám ohledně tohoto pacienta byly doporučeny kortikosteroidy. Komorová frekvence plodu při druhé týdenní návštěvě byla 50 tepů/min a ke zvýšení srdeční frekvence bylo zahájeno podávání terbutalinu. Pro lepší kontrolu mateřských symptomů a sledování vitálních funkcí plodu bylo překročeno k hospitalizaci a nitrožilnímu podání terbutalinu po dobu 3 dnů a rovněž ke každodennímu monitorování komorové frekvence. Došlo ke zvýšení výchozí komorové frekvence přibližně o 15 %. Po propuštění z nemocnice byla navíc k indexům navrženým Huhtou pro echokardiografické hodnocení srdeční funkce plodu prováděna týdenní kontrolní echokardiografie plodu. Fetální komorová frekvence u ambulantních kontrol neklesla na < 55 tepů/min. Císařský řez byl indikován ve 35. týdnu a 4. dni gestace z důvodu předčasné ruptury ovulárních membrán. Byl porozen novorozenec mužského pohlaví o hmotnosti 2 250 g s Apgar skóre 8 v 1. minutě a 9 v 5. minutě. Po 88 dnech života kojenec vážil 4 580 g a bez komplikací mu byl implantován trvalý dvoukomorový epikardiální kardiostimulátor. Kardiostimulátor je indikován i v případech, že při použití terbutalinu dojde k přechodnému zvýšení komorové frekvence plodu. Porod by měl proběhnout v termínu, aby plod mohl dosáhnout adekvátní hmotnosti a plicní zralosti pro implantaci trvalého kardiostimulátoru.

Klíčová slova: fetální atrioventrikulární blok – mateřský systémový lupus erythematosus – kortikosteroidy – β -sympatomimetika – léčba

Introduction

Total atrioventricular block (TAVB) is caused by an electrical disturbance leading to electromechanical dissociation, with interruption of electrical impulses from the atria to the ventricles. Fetal congenital TAVB is an autoimmune disease, acquired passively by the transplacental passage of anti-Ro/SSA antibodies into susceptible fetuses. This type of block occurs more commonly in structurally normal hearts [1], with an incidence of 2% to 6% in pregnant women with systemic lupus erythematosus, and can have different outcomes, depending on how these pregnancies are monitored and managed [2,3]. It is known that around 50% of pregnant women with anti-Ro (SSA) have no symptoms at the time of delivery or at the time of diagnosis [1].

Studies are controversial regarding the use of corticosteroids and β -sympathomimetics in cases of fetal congenital TAVB [4]. With this case report, we sought to carry out a literature review and apply a protocol to help guide treatment in a satisfactory manner, as well as measures for monitoring pregnancy using the cardiovascular profile (Huhta score) and assessment of ventricular function by shortening the fraction ($\Delta D\%$).

Case report

A 24-year-old transexual male in a stable relationship with a cisgender female. Onset of symptoms with polyarthrititis of small and large joints at age 11. Erythema on the face (malar rash) and upper limbs/neck, which worsened by exposure to sunlight. He was diagnosed with systemic lupus erythematosus at the age of 12. He had positive anti-Ro/SSA and anti-La/SSB tests and used prednisone from age 12 to 20. Started hydroxychloroquine at the age of 20 and he is still taking it. Took over-the-counter hormone therapy for 1 year and stopped 5 years ago. During prenatal care, gestational age at 20 weeks and 1 day, the 2nd trimester scan showed

fetal arrhythmia compatible with extrasystole. At 26 weeks and 4 days, fetal echocardiogram was compatible with congenital TAVB. At 31 weeks and 3 days, he was referred to our service and the fetal echocardiogram showed: persistence of the left superior vena cava and TAVB with a ventricular rate of 50 bpm and a Huhta score of 10/10. Following our protocol established after reviewing the literature, the patient was admitted to the hospital and received intravenous terbutaline using a continuous infusion pump at a dose of 2.5 mcg/min with a gradual increase to a maximum dose of 5 mcg/min on the 3rd day of infusion. On the 2nd day of infusion, the patient complained of precordial pain, which was discontinued pending evaluation and resumed after troponin dosage and electrocardiogram showed no evidence of ischemia. On the 3rd day, with the maximum dose initiated, the fetal ventricular rate reached 66 bpm, and according to our protocol, the infusion was stopped and fetal heart rate was monitored at 24 hours. He was discharged from the hospital with a ventricular rate of 56 bpm and a Huhta score of 10/10. Based on the advice of the rheumatology team, prednisone 15 mg/d was started after hospital discharge.

One day after discharge from the hospital, he returned to the outpatient clinic with a fetal ventricular rate of 55 bpm, $\Delta D33\%$, and a Huhta score of 10/10. Patient was scheduled for weekly monitoring, with cardiovascular risk assessed by the Huhta score, ventricular function assessed by $\Delta D\%$, and fetal weight estimated to be as close to 2,800 grams at delivery. In subsequent weeks, fetal ventricular rate reached 51 bpm, with $\Delta D\%$ within normal limits, but the Huhta score dropped to 9/10 (loss of 1 point due to an inverted A wave in the ductus venosus on Doppler) and in the last week before the delivery date to 7/10 (umbilical artery with positive diastole, umbilical vein with pulsation, and ductus venosus on Doppler with an inverted

A wave) with an estimated fetal weight of 2,128 grams (Fig. 1).

At 35 weeks and 4 days of gestation, he was admitted to obstetric emergency because of vaginal loss of a large amount of clear fluid, which progressed to moderate intensity contractions and blood pressure of 140×100 mmHg, with no other symptoms. Cesarean section was scheduled due to premature rupture of ovular membranes and fetal TAVB, which made it impossible to monitor fetal well-being during labor.

A male newborn was delivered weighing 2,250 g, with Apgar scores of 8 and 9 at the 1st and 5th minute, respectively. Postnatal electrocardiogram confirmed the diagnosis of congenital TAVB with a fetal ventricular rate of 56 bpm showing a fossa ovalis-type atrial septal defect measuring 3 mm, and mild dilation of the right and left ventricles with preserved systolic function. Newborn progressed with the need for supplemental inhaled O_2 due to the drop in saturation, and it was decided to start intravenous dobutamine 5 mcg/kg/hours, which he received for about 24 hours. After evaluation by cardiac surgery and clinical cardiology, definitive pacemaker placement was indicated and it was decided to wait until the newborn was an active 3,000 grams if there were signs of heart failure or 4,000 grams if it was asymptomatic. Newborn progressed with hemodynamic stability, with a ventricular rate between 45 and 52 bpm. At 40 days of life, newborn developed a significant systolic murmur, progressive dyspnea, and signs of discomfort. A new echocardiogram showed moderate valvular stenosis, thickened pulmonary valve, mild right ventricular hypertrophy, and minimal tricuspid and mitral regurgitation. Percutaneous pulmonary valvuloplasty was performed with significant improvement (Fig. 2).

Definitive pacemaker implantation was performed at 88 days of age when the infant weighed 4,580 grams. The procedure was performed under general anesthesia with a median sternotomy

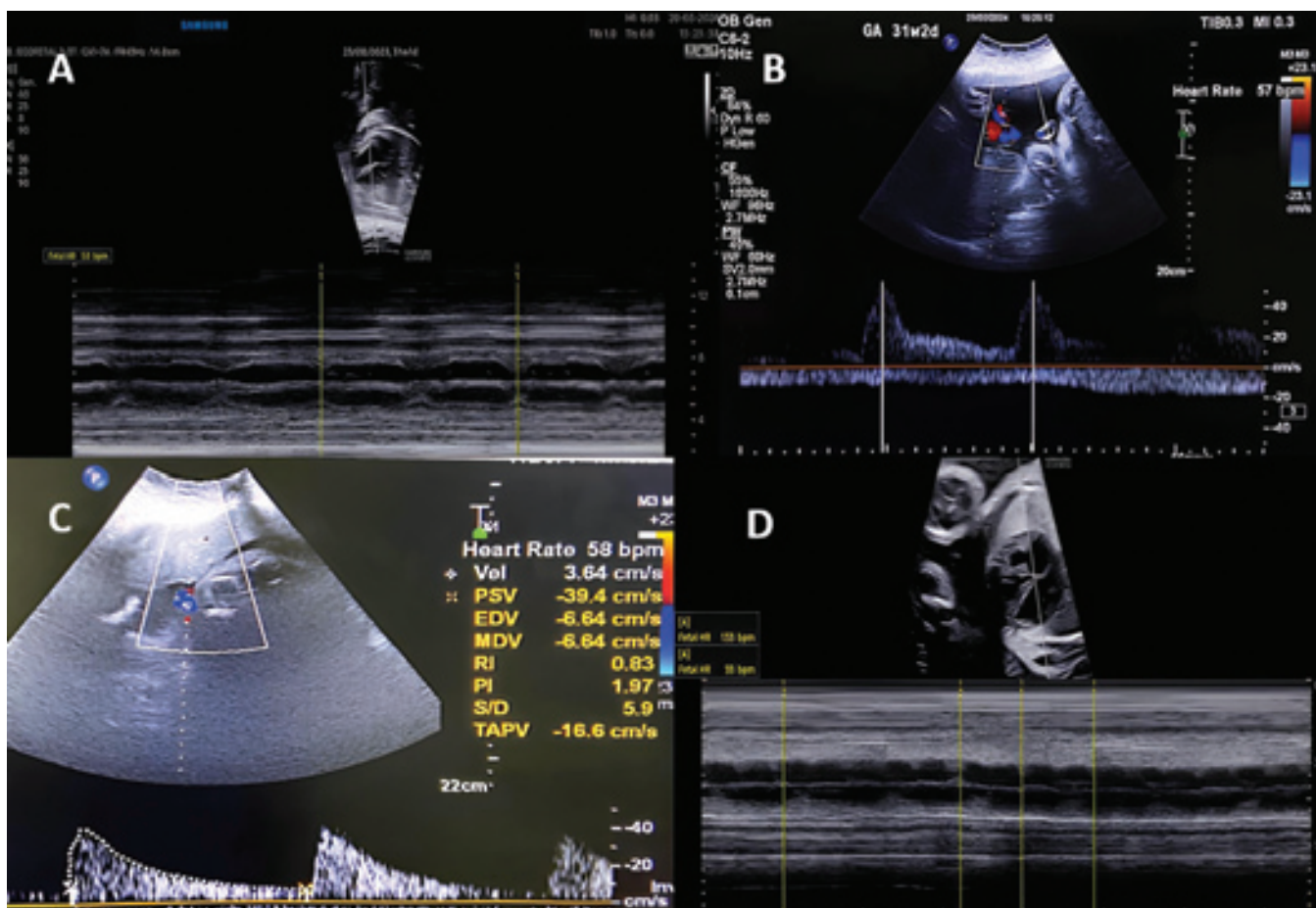


Fig. 1. Fetal heart rate assessment using spectral Doppler of umbilical artery and M-mode showing right atrial and left ventricular contraction. A) M-mode of ventricular contraction with heart rate of 50 bpm obtained at the first echocardiography. B) Spectral Doppler of the umbilical artery with a heart rate of 57 bpm on the first day of hospitalization with terbutaline. C) Spectral Doppler of the umbilical artery with heart rate of 58 bpm on the 2nd day of hospitalization receiving terbutaline. D) M-mode of atrial and ventricular contraction with atrial rate of 133 bpm and ventricular rate of 55 bpm obtained 1 week after discharge from the outpatient clinic.

Obr. 1. Hodnocení fetální srdeční frekvence pomocí spektrálního Dopplera umbilikální arterie a M-módu zobrazující kontrakci pravé síně a levé komory. A) M-mód komorové kontrakce se srdeční frekvencí 50 tepů/min získaný při první echokardiografii. B) Spektrální doppler a. umbilikální s tepovou frekvencí 57 tepů/min v první den hospitalizace s terbutalinem. C) Spektrální dopplerismus pupeční tepny se srdeční frekvencí 58 tepů/min 2. den hospitalizace při podávání terbutalinu. D) M-mód síňové a komorové kontrakce se síňovou frekvencí 133 tepů/min a komorovou frekvencí 55 tepů/min získaný 1 týden po propuštění z ambulance.

and pericardial incision for pacemaker implantation. The postoperative heart rate was 100 bpm (pacemaker programming) (Fig. 3). The infant was discharged at 103 days of age, weighing 4,645 grams and in good general condition.

Discussion

Atrioventricular blocks (AVB) are electrical conduction disturbances that occur between atrial depolarization and ventricular depolarization. Bradycardia

and electromechanical dissociation cause the fetal heart to accommodate a larger systolic volume to maintain adequate cardiac output. AVB can be classified as 1st degree – cardiac impulse is conducted from the atrium to the ventricle with a prolongation of the atrioventricular conduction time, characterized by a PR interval > 150 ms, 2nd degree or incomplete – progressive increase in the PR interval until no atrial electrical impulse is conducted to the

ventricle, and 3rd degree or complete (TAVB) – interruption of electrical impulses from the atria to the ventricles due to an anatomical or functional defect in the conduction system, with uncoordinated contraction between the atria and the ventricles [5,6]. The incidence of AVB is 1 in 15,000–20,000 live births, with 50% to 55% is associated with structural congenital heart disease, 60% of which is associated with left atrial isomerism, and 40% is associated with

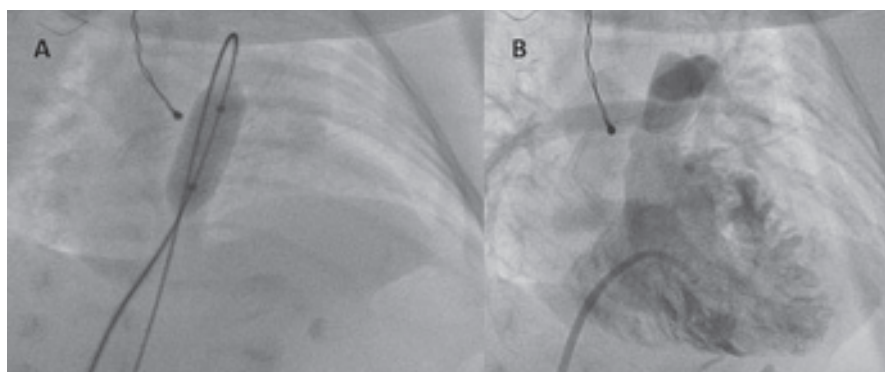


Fig. 2. Angiography of the right heart. A) Balloon catheter dilatation of the pulmonary valve. B) Right ventriculography in the elongated anterior oblique view, showing adequate flow through the pulmonary valve.

Obr. 2. Angiografie pravé strany srdce. A) Balónková dilatace pulmonální chlopně. B) Pravá ventrikulografie v prodlouženém předním šikmém pohledu ukazující adekvátní průtok plicní chlopní.

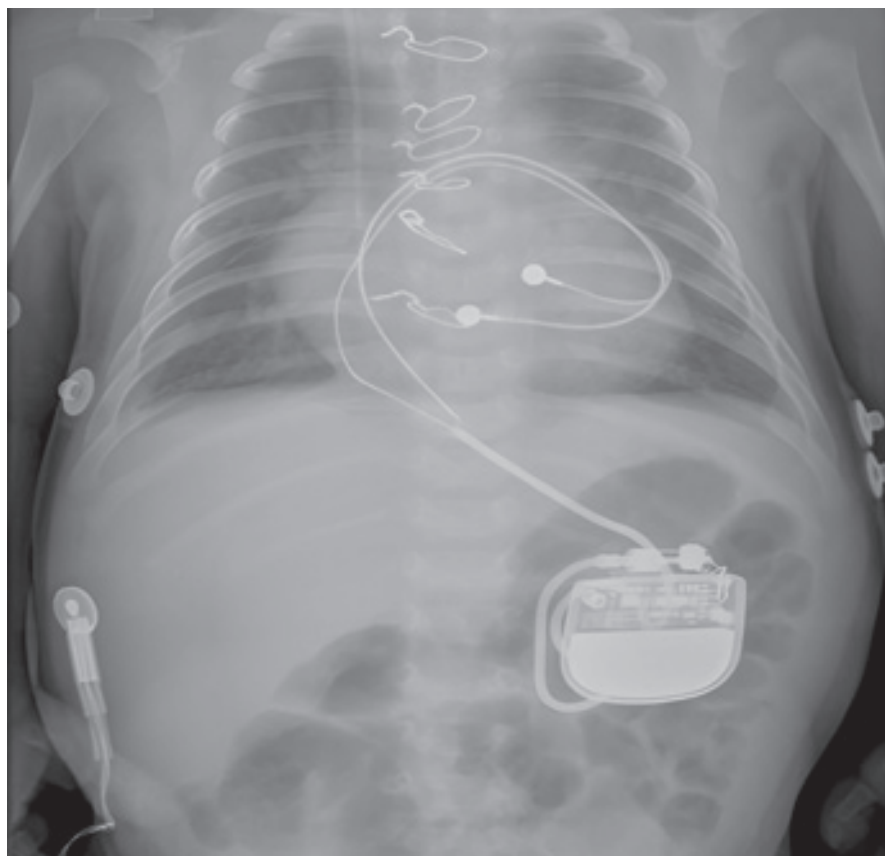


Fig. 3. Radiograph of thorax/abdomen in antero-posterior incidence showing an epimyocardial atrioventricular pacemaker implant. Pacemaker is located in the left hypochondrium.

Obr. 3. Rentgenový snímek hrudníku/břicha v anteroposteriorní incidenci ukazující epimyokardiální atrioventrikulární kardiostimulátor. Kardiostimulátor se nachází v levém hypochondriu.

positive maternal SSA/Ro or SSB/La antibodies [1,6]. A pregnant woman with systemic lupus erythematosus and

anti-Ro/SSA antibodies can have congenital AVB in 2% to 6%, with a recurrence rate in subsequent pregnancies

of 18% and a mortality rate of approximately 30% [2].

Although the pathophysiology of immune-mediated AVB is not fully understood, in susceptible fetuses, autoantibodies bind to ribonucleotide proteins (antibodies) expressed in cardiomyocytes of the fetal myocardium, specifically 52 kD Ro/SSA (Ro52), 60 kD Ro/SSA (Ro60), and 48 kD La/SSB (La48). These antibodies enter the fetal circulation in the middle of the 2nd trimester and trigger an immunological process leading to inflammation of the fetal conduction tissues and myocardium, with progressive and irreversible fibrosis being the most likely explanation [1]. Immune-mediated congenital AVB usually presents with a fetal heart without associated structural heart defects, but functional abnormalities may coexist, including cardiomegaly, ventricular hypertrophy, impaired ventricular function, and atrioventricular valve regurgitation, which may contribute to pericardial effusion, and in severe cases, fetal heart failure and hydrops fetalis [1]. In addition, one study described the presence of ventricular fibroelastosis [2].

Because of the unique aspects of the intrauterine environment, fetal heart failure has peculiar characteristics. Some situations may improve spontaneously or respond to treatment in utero or after delivery; others respond poorly or are refractory to therapy and may progress to heart failure with hydrops, multiple organ failure, and fetal death [7]. Indices for echocardiographic assessment of fetal cardiac function is a proposed system for grading and monitoring the severity of fetal heart failure using five echocardiographic parameters:

1. fetal effusions/hydrops;
2. venous Doppler;
3. cardiac size;
4. cardiac function;
5. arterial Doppler.

Assessment and quantification of heart failure are fundamental steps in

counseling and decision making for these at-risk pregnancies, both intrauterine and neonatal [7]. There are various parameters used to assess cardiac function, some of which are easily reproducible and some of which are not, depending on the pathology. One of the parameters used in our case report that is easy to apply was the shortening fraction ($\Delta D\%$) with normal values $> 28\%$ and cardiovascular profile (Hutha score):

1. 8–9 = mild;
2. 6–7 = moderate;
3. ≤ 5 = severe heart failure.

Scores < 7 require intervention [8].

Various treatments have been tried for fetal congenital AVB, but no consistent studies have been achieved. Ciardulli et al. [9] proposed a review to evaluate maternal corticosteroid therapy in preventing progression of immune-mediated 2nd degree congenital AVB. Progression from 2nd degree to continuous or intermittent 3rd degree congenital AVB occurred in 52% of treated fetuses and in 73% of untreated fetuses. The results had limited evidence on the role of corticosteroids in the natural history and it was suggested that this treatment improves myocardial performance and prevents progression to TAVB. The opinion of the authors was that once 2nd degree immune-mediated AVB is diagnosed, the use of corticosteroids should not be discouraged. The aim is to interfere with the inflammatory process in the fetal conducting tissues and to accelerate lung maturation if there is a risk of preterm birth [9]. In cases with positive anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB antibodies and without an installed congenital AVB, it is recommended to monitor the PR interval weekly, especially between 18 and 26 weeks of gestation. If PR interval is < 150 ms, monitor this interval every 4 weeks until delivery. If PR interval is > 150 ms or its progressive increase, consider using dexamethasone and monitor the interval every 2 weeks [10].

Carrilho et al. [5] demonstrated that there is evidence against the use of corticosteroids in cases of established congenital AVB due to adverse effects on the pregnant woman and the presence of irreversible fibrosis in cardiac conduction tissues of the fetus. A multicenter study in 175 patients demonstrated that in fetuses with ventricular rate < 50 bpm or in the presence of hydrops and/or cardiomegaly, there was no benefit to the use of corticosteroids [11]. Yoshida et al. [12] concluded that maternal treatment with corticosteroids in early pregnancy has been used, but it does not appear to be effective in fetuses with established congenital AVB.

Cases of congenital AVB with fetal ventricular rate > 55 bpm have a good prognosis. Fetal ventricular rate < 55 bpm is associated with cardiac decompensation and low cardiac output. Fetuses with ventricular rate < 50 bpm may develop signs of heart failure and hydrops. Immature fetuses with very early hydrops and ventricular rate < 50 bpm have a poorer prognosis and the only possible intervention is premature delivery and implantation of a temporary pacemaker. The use of salbutamol, terbutaline, or isoprenaline is indicated when the ventricular rate is < 55 bpm and/or in the presence of fetal heart failure and hydrops. These drugs are usually well tolerated, but extrasystoles and maternal sinus tachycardia may occur. There is an increase in fetal heart rate of approximately 10–15% of the baseline rate, and although small, may prolong pregnancy to term or near term. There are no studies showing that the use of these medications can alter the survival of these fetuses. Follow-up and management of these cases is not well established. The indication for timing of delivery should be assessed according to the degree of manifestations [10,12].

Studies also differ regarding sympathomimetic treatment. In one study, oral terbutaline was chosen as the β -sympathomimetic drug because of its good

transplacental passage [4]. In another study, terbutaline, which stimulates adrenergic receptors in the heart, increased heart rate, but this increase was transient and not very effective in reducing mortality [13]. Yoshida et al. [12] showed a case of β -sympathomimetic administration in successfully treated isolated congenital AVB. They started intravenous terbutaline in the hope of increasing the fetal heart rate and improving cardiac function, and this drug proved to be effective in preventing heart failure, especially in those fetuses not affected by hydrops or structural heart disease. The only contraindication to β -sympathomimetic therapy with high doses of salbutamol is placental insufficiency [14].

So 46 of the 57 cases of isolated congenital AVT (32 with positive and 14 with negative Ro/SSA and La/SSB antibodies) had no treatment with dexamethasone or β -sympathomimetics. The 32 untreated seropositive fetuses had survival rates of 93% and 90% at 1 year. In 5 fetuses, β -sympathomimetics were started without steroids and then continued intravenously or orally because of ventricular rate of 55 bpm and hydrops, with no survivors. One fetus in 5 received oral terbutaline (2.5 to 5.0 mg over 4 hours). These treatments caused a transient increase in fetal ventricular rate (5 to 20 bpm), with a return to baseline after a short period of time despite the medication (1 to 5 days). Untreated patients did not have such an unfavorable outcome, with live birth and 1-year survival rates similar to those in the treated group. The better outcome is explained by the improvement in intensive care facilities and not by the introduction of dexamethasone into the treatment [15].

Follow-up protocols for isolated congenital AVB show that fetal ventricular rate > 55 bpm with normal cardiac function start with dexamethasone alone. The use of dexamethasone therapy is based on the assumption that the cause is inflammatory carditis. If ventricular rate is < 55 bpm, β -sympathomimetics

are added to dexamethasone. Follow-up is weekly or bi-weekly. Delivery should be scheduled at a tertiary center and caesarean section or vaginal delivery is indicated up to 37 weeks of gestation if the course is satisfactory. In the event of progression of fetal hydrops, cesarean section and pacemaker placement is indicated immediately after delivery [16].

Some authors recommend the use of intravenous immunoglobulin in cases where the fetus has systolic cardiac dysfunction and/or signs of endocardial fibroelastosis and/or myocarditis, but its efficacy has not been proven. Other authors recommend immunoglobulin at a dose of 1 g/kg, Max. 70 gram dose, every 3–4 weeks in the presence of endocardial fibroelastosis or incomplete AVB [6]. Hydroxychloroquine is not a reversal agent for antibody-mediated atrioventricular block; however, it may reduce the recurrence rate in future pregnancies by > 50 % [6].

In those hydropic and immature fetuses with a very low ventricular rate, intrauterine pacemaker implantation can be considered, which still has technical limitations and is still under experimental study [10].

Conclusion

Treatment with intravenous terbutaline with the pregnant woman hospitalized and fetal ventricular rate is < 50 bpm offers greater safety in terms of controlling any side effects and better control of the heart rate and vitality of the fetus. Furthermore, even if it is transient, the increase in heart rate for the fetus is very important, with a gain of sometimes another week of gestation and consequently an increase in fetal weight, and finally definitive implantation of the

pacemaker is not recommended in very low birth weight premature newborns.

References

- Hunter LE, Simpson JM. Atrioventricular block during fetal life. *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27(3): 164–178. doi: 10.1016/j.jsha.2014.07.001.
- Batra AS, Silka MJ, Borquez A et al. Pharmacological management of cardiac arrhythmias in the fetal and neonatal periods: a scientific statement from the American Heart Association: endorsed by the Pediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES). *Circulation* 2024; 149(10): e937–e952. doi: 10.1161/CIR.0000000000001206.
- Brucato A, Cimaz R, Caporali R et al. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40(1): 27–41. doi: 10.1007/s12016-009-8190-6.
- Cuneo BF, Lee M, Roberson D et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(12): 1400–1405. doi: 10.3109/14767051003728237.
- Carrilho MC, Bravo-Valenzuela NJ, Araujo Júnior E. Congenital complete atrioventricular heart block in a pregnant woman with Sjögren syndrome: prenatal care follow-up and the challenge of intrauterine treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020; 42(4): 228–232. doi: 10.1055/s-0040-1709738.
- Kashou AH, Goyal A, Nguyen T et al. Atrioventricular block. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
- Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(6): 542–552. doi: 10.1016/j.siny.2005.08.005.
- Azeka E, Jatene MB, Jatene IB et al. I Guidelines of heart failure and heart transplantation in the fetus, in children and adults with congenital cardiopathy, the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(6 Suppl 2): 1–126. doi: 10.5935/abc.2014S005.
- Ciardulli A, D'Antonio F, Magro-Malosso ER et al. Maternal steroid therapy for fetuses with immune-mediated complete atrioventricular block: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(11): 1884–1892. doi: 10.1080/14767058.2017.1419182.
- Pedra SR, Zielinsky P, Binotto CN et al. Brazilian Fetal Cardiology Guidelines – 2019.

Arq Bras Cardiol 2019; 112(5): 600–648. doi: 10.5935/abc.20190075.

- Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; 124(18): 1919–1926. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970.
- Yoshida H, Iwamoto M, Sakakibara H et al. Treatment of fetal congenital complete heart block with maternal administration of beta-sympathomimetics (terbutaline): a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(2): 142–144. doi: 10.1159/000052960.
- Zimmer LP, Silva AP, Andrade A et al. Intrauterine and perinatal management of complete atrioventricular block in the fetus. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67(1): 11–15.
- Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; 92(12): 3394–3396. doi: 10.1161/01.cir.92.12.3394.
- Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; 118(12): 1268–1275. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735118.
- Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110(12): 1542–1548. doi: 10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A.

ORCID of authors

M. E. M. Albrecht 0009-0002-6859-7213
 N. R. C. R. de Miranda 0009-0005-5034-2396
 M. Giuberti 0009-0001-3438-1257
 E. Araujo Júnior 0000-0002-6145-2532

Submitted/Doručeno: 25. 9. 2024

Accepted/Přijato: 10. 10. 2024

*Prof. Edward Araujo Júnior, MD, PhD
 Rua Belchior de Azevedo
 156 apto. 111 Torre Vitoria
 Vila Leopoldina
 CEP 05089-030
 São Paulo-SP, Brazil
 araujojred@terra.com.br*

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Nákladová efektivita screeningu duševního zdraví v těhotenství

Cost-effectiveness of mental health screening in pregnancy

K. Hrdličková^{1,2}, L. Nováková¹, H. Němcová², A. Šebela^{2,3}

¹ Katedra psychologie, FF UK, Praha

² Národní ústav duševního zdraví, Klecany

³ 3. LF UK, Praha

Souhrn: Cíl: Poskytnout přehled recentní literatury zabývající se nákladovou efektivitou screeningu duševního zdraví žen v období těhotenství.

Výsledky: V databázích bylo vyhledáno 1 988 publikací, z nichž čtyři byly zařazeny do systematického review. Modely péče se screeningem jsou nákladově efektivní v porovnání se standardní péčí bez screeningu. Vícestupňové screeningové modely jsou efektivnější než jednodušší. Na efektivitu má vliv množství falešně pozitivních případů, které ve vícestupňových modelech klesá. **Závěr:** Screening duševního zdraví v těhotenství se zdá být nákladově efektivní. Doporučujeme jeho využití v rámci komplexní zdravotní péče o těhotné ženy u nás.

Klíčová slova: nákladová efektivita – prenatální péče – prenatální screening – duševní zdraví

Summary: Objective: To provide an overview of recent literature on the cost-effectiveness of mental health screening for women during pregnancy. **Results:** 1,988 publications were retrieved from databases, of which four were included in the systematic review. Models of care with screening are cost-effective compared with standard care without screening. Multi-level screening models are more cost-effective than single-level models. Effectiveness is affected by the number of false-positive cases, which decreases in multi-level models. **Conclusion:** Mental health screening in pregnancy appears to be cost-effective. We recommend its use in comprehensive health care for pregnant women in our country.

Key words: cost effectiveness – prenatal care – prenatal screening – mental health

Úvod

Těhotenství a šestinedělí jsou obdobími, ve kterých jsou ženy vystaveny riziku rozvoje duševních obtíží [1–3]. Depresivní a úzkostné poruchy jsou těmi nejčastějšími, s uváděnou prevalencí 9–20 % [4,5]. Duševním obtížím v těhotenství ale bývá věnováno méně pozornosti než po porodu [6] a řada žen zůstává bez diagnózy a adekvátní péče [7]. Včasné řešení těchto obtíží je přitom zásadní. Studie např. ukázaly, že deprese může vést ke komplikacím v těhotenství (preeklampsie, spon-tánní potrat) i ve vývoji plodu a dítěte (pomalý nitroděložní růst, abnormality placenty, nízká porodní hmotnost, předčasný porod a častá hospitalizace na novorozenecké jednotce) [8–10].

Komplexní péče o duševní zdraví zahrnuje screening, posouzení závažnosti obtíží, napojení na specializovanou péči, zahájení léčby, monitorování symptomů a případnou úpravu léčby až do ústupu symptomů [11]. Integrace rutinního screeningu do stávajícího systému zdravotní péče o těhotné umožňuje včasnou identifikaci žen v riziku a poskytuje možnost intervenovat dříve, než se obtíže rozvinou do závažných forem [11]. Důležitost screeningu je zdůrazňována významnými zdravotnickými organizacemi, jako je Světová zdravotnická organizace (WHO – World Health Organization) [12], Americká společnost porodníků a gynekologů (ACOG – American College of Obstetricians and

Gynecologists) [13], Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) [14] či Americká pediatrická akademie (AAP – American Academy of Pediatrics) [15], kteří doporučují jeho rutinní zavedení do systému zdravotní péče. V české přehledové práci [16] došli autoři k závěru, že hlavní metodou prevence rozvoje duševních obtíží je především aktivní vyhledávání žen v riziku a poskytnutí následné péče.

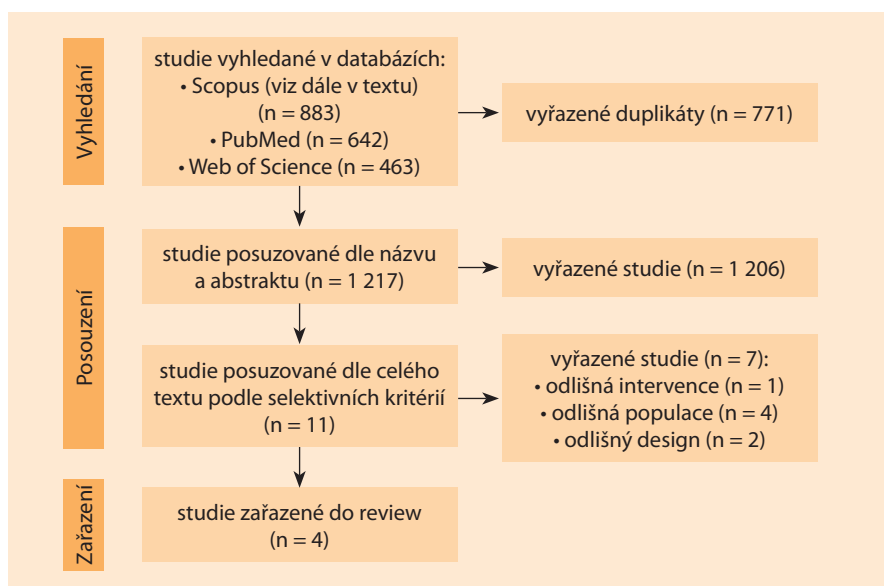
V ČR probíhá implementace těchto doporučení zatím zejména na úrovni jednotlivých zdravotnických zařízení.

Screening duševního zdraví v těhotenství má zpravidla podobu krátkého sebeoposuzovacího dotazníku mapujícího

Tab. 1. Klíčová slova pro vyhledávání výzkumných prací a selektivní kritéria.

Tab. 1. Key words for searching studies and selection criteria.

Klíčová slova	("pregnan*" OR "antenatal" OR "antepartum*" OR "prenatal" OR "perinatal") AND ("cost effective*" OR "costeffective*" OR "cost benefit*" OR "cost efficiency*" OR "economic evaluation" OR "resource utilization") AND ("mental health*" OR "mental disorder*" OR "depression*" OR "anxi*" OR "psycho*") AND ("screening*" OR "scale*" OR "tool*" OR "questionnaire*" OR "survey*" OR "self report*" OR "evaluation" OR "measure*" OR "self measure*")
Kritéria pro zařazení	Reportuje primární nálezy o nákladové efektivitě screeningu duševního zdraví v těhotenství; zkoumá populaci těhotných žen; publikováno od roku 2000 vč.; napsáno v anglickém jazyce.
Kritéria pro vyřazení	Nereportuje primární nálezy o nákladové efektivitě screeningu; zkoumá jinou populaci; publikováno před rokem 2000; napsáno v jiném jazyce; metaanalýza, systematický přehled, poster či preregistrace studie.

**Graf 1. Vývojový diagram PRISMA.**

Graph 1. PRISMA flowchart.

přítomnost depresivních a jiných symptomů [17]. Pro nastavení hranice, od které je stav ženy považován za rizikový, jsou využívány údaje o senzitivitě a specifitě daného nástroje. Screeningové nástroje jsou typické vysokou senzitivitou, jelikož jejich cílem je zachycení co největšího množství skutečně pozitivních případů i za cenu vyššího množství falešně pozitivních [18]. Mezi nejčastěji používané nástroje patří Edinburská škála poporodní deprese (EPDS), Patient Health Questionnaire (PHQ) či The Whooley Questions (dále jako Whooleyho otázky). Pro více informací odkazujeme čtenáře na další odbornou literaturu [17,19].

Při inovaci rutinní zdravotní péče je nicméně třeba zvážit také nákladovou efektivitu nové intervence. Nákladová efektivita se zaměřuje na poměr

nákladů vynaložených na zdravotní péči a jejích zdravotních přínosů. Ty jsou měřeny buď v přirozených jednotkách, jako je počet případů či úmrtí, nebo ve standardizovaných jednotkách, jako jsou QALYs (quality-adjusted life years), které berou v potaz délku i kvalitu života. Pro následné celkové hodnocení nákladové efektivitě se nejčastěji používá Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), který porovnává rozdíl v nákladech a přínosech dvou intervencí [20]. Rozhodnutí o nákladové efektivitě je ovlivněno mnoha faktory, včetně tzv. willingness-to-pay (WTP), tedy částky, kterou je společnost ochotna zaplatit za zlepšení kvality života o jednu jednotku [21].

V případě zavádění screeningu duševního zdraví v těhotenství do stávajícího systému zdravotní péče je tedy

třeba zodpovědět otázku, zda jsou přínosy screeningu dostatečně významné na to, aby ospravedlnily náklady spojené s jeho zavedením a prováděním. V tomto článku proto přinášíme přehled recentní literatury věnující se nákladové efektivitě screeningu duševního zdraví v období těhotenství.

Metoda

Provedli jsme systematické review původních vědeckých prací zabývajících se nákladovou efektivitou screeningu duševních obtíží v těhotenství. Původní vědecké práce jsme vyhledali v databázích PubMed, Scopus a Web of Science za použití klíče, který uvádíme v tab. 1. Práce byly posuzovány dvěma nezávislými hodnotiteli, v případě nesouladu byla práce posouzena třetím nezávislým hodnotitelem. Graf 1 ukazuje postup při zařazování studií do našeho přehledu.

Výsledky

Celkem byly do přehledu zařazeny čtyři studie, které shrnuje tab. 2.

V čínské studii Yang et al. [22] byly modelovány a porovnávány dvě strategie: standardní péče bez použití screeningu a péče s použitím screeningu celkem třikrát při těhotenských prohlídkách a jednou po porodu. Varianta péče se screeningem zahrnovala využití nástrojů EPDS nebo PHQ pro záchyt symptomů deprese. V případě pozitivního výsledku byla žena odkázána na specializovanou formu péče. Standardní péče byla založena na běžném zdravotním sledování bez jakýchkoli nástrojů pro monitorování duševního stavu. V tomto případě

Tab. 2. Přehled zahrnutých studií.

Tab. 2. Overview of included studies.

Autor	Rok	Země	Forma standardní péče	Nástroj posuzovaný oproti standardní péči	Čas administrace v těhotenství	Závěr
Yang et al.	2024	Čína	duševní stav ženy není posuzován	EPDS / PHQ-9	I., II. a III. trimestr + 42 dnů po porodu	screening je nákladově efektivnější než standardní péče
Heslin et al.	2022	Velká Británie	duševní stav ženy je posuzován zdravotníkem bez použití screeningového nástroje	Whooleyho otázky / EPDS / Whooleyho otázky a EPDS	8.–10. týden	jednostupňový i dvoustupňový screening je nákladově efektivnější než standardní péče
Littlewood et al.	2018	Velká Británie	duševní stav ženy je posuzován zdravotníkem bez použití screeningového nástroje	Whooleyho otázky / EPDS / Whooleyho otázky a EPDS / Whooleyho otázky a PHQ	20. týden	dvoustupňový screening je nákladově efektivnější než standardní péče i jednostupňový screening
Chambers et al.	2022	Austrálie	duševní stav ženy je posuzován zdravotníkem za použití EPDS	ANRQ-R + EPDS	8.–10. týden	screening je nákladově efektivnější než standardní péče

ANRQ-R – Antenatal Risk Questionnaire-Revised, EPDS – Edinburská škála poporodní deprese/Edinburg Postnatal Depression Scale, PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9

se předpokládalo, že se ke specializované péči dostanou ženy až se závažnějšími symptomy deprese, které ji samy musí aktivně vyhledat. Finanční náklady tak zahrnovaly náklady na standardní zdravotní péči, v případě péče se screeningem i náklady na screeningové testy a dále náklady na konzultace a léčbu případných duševních obtíží, vč. psychofarmakologické léčby. Hodnota WTP byla stanovena na základě jednoho násobku HDP na hlavu, a to 80 976 juanů (tedy přibližně 268 700 Kč). Analýza ukázala, že péče s použitím screeningu byla nákladově efektivní v porovnání s běžnou péčí bez screeningu. Průměrná cena za provedení screeningu představovala 129,54 juanů za ženu (přibližně 430 Kč), zatímco průměrná cena standardní péče 171,80 juanů (přibližně 570 Kč). Varianta péče se screeningem znamenala průměrný zisk 0,85 QALYs, zatímco varianta péče bez screeningu zisk 0,83 QALYs. Podle autorů studie je pro tyto výsledky zásadní, že screeningové testy dokázaly zachytit i mírnější duševní obtíže včas, a díky tomu mohla být dříve zahájena psychologická intervence. Tím se snížila potřebná délka i intenzita léčby, a tedy i její finanční náklady.

Britská studie Littlewood et al. [23] vytvořila analytický model, v němž porovnávala standardní péči se čtyřmi variantami screeningových nástrojů pro zachycení depresivních příznaků v těhotenství:

1. samotné Whooleyho otázky;
2. samotné EPDS;
3. dvoustupňovou variantu Whooleyho otázek, na které v případě pozitivního výsledku navazovalo kontrolní EPDS;
4. Whooleyho otázky, na které v případě pozitivního výsledku navazovalo kontrolní PHQ-9.

Dvoustupňový screening obecně spočívá v administrování prvního nástroje vyznačujícího se větší senzitivitou, za účelem zachycení co nejvyššího množství žen v riziku duševních obtíží. Následně je ženám s pozitivním výsledkem administrován druhý nástroj za účelem vyřazení tzv. falešně pozitivních. Zmíněné nástroje byly porovnány se standardní péčí bez screeningu, kde detekce duševních obtíží probíhá na základě běžného klinického hodnocení prováděného lékařem nebo zdravotní sestrou. V případě přítomnosti duševních obtíží je žena odkázána na specializovanou

péči. Do celkových nákladů byly započítány náklady na provádění screeningu či na standardní péči a náklady na případnou následnou léčbu. Analýza probíhala pro různé WTP hodnoty, přičemž nejzásadnější je hodnota £20 000–30 000 na QALY (přibližně 595 000–893 000 Kč), což odpovídá doporučením NICE. S výjimkou samotných Whooleyho otázek byly varianty péče se screeningem nákladově efektivní v porovnání se standardní péčí. To je způsobeno především významně vyšším počtem falešně pozitivních případů, které generuje běžné posouzení lékařem oproti screeningovým nástrojům. Vůbec nejefektivnější byl dvoustupňový model screeningu Whooleyho otázek následovaných PHQ-9. Větší efektivitu dvoustupňového modelu vysvětlují autoři právě vyšší specifitou, a tedy schopností omezit množství falešně pozitivních případů. Náklady na následnou léčbu duševních obtíží jsou totiž vyšší než na pouhé provádění screeningu. Použitím dvoustupňového screeningu se tak snižuje riziko, že budou vynakládány prostředky na léčbu žen, které ji ve skutečnosti nepotřebují.

Podobně další britská studie Heslin et al. [24] analyzovala několik variant

screeningu administrovaných při první těhotenské prohlídce:

1. samotné Whooleyho otázky;
2. samotné EPDS;
3. Whooleyho otázky následované v případě pozitivního výsledku kontrolní EPDS.

Tyto nástroje byly porovnány se standardní péčí bez screeningu, kde detekce duševních obtíží probíhá na základě rutinního klinického hodnocení porodními asistentkami. Do skupiny screenovaných žen byly započítány náklady na administraci screeningové metody a do skupiny žen bez screeningu byly započítány náklady na standardní péči. V obou případech pak byly započítány náklady na samotnou léčbu psychických obtíží, pokud byly zachyceny. WTP byla rovněž stanovena na £20 000–30 000 na QALY (přibližně 595 000–893 000 Kč) dle doporučení NICE. Oproti Littlewood et al. [23] výsledky ukázaly, že všechny tři screeningové přístupy byly nákladově efektivní ve srovnání se standardní péčí. Dvoustupňový model Whooleyho otázek následovaných EPDS vyžadoval nejnižší celkové náklady, zároveň však dosáhl i o něco nižších QALYs. Autoři vysvětlují tyto výsledky vyšším počtem falešně negativních případů ve dvoustupňovém modelu péče oproti jedностupňovým modelům. To opět vede k menšímu počtu žen, které podstoupí následnou léčbu. Tím dochází k ušetření finančních nákladů, ale zároveň i ke snížení QALYs, protože méně skutečně pozitivních žen je zachyceno a léčeno, a tedy je omezena možnost zlepšení jejich kvality života.

Australská studie Chambers et al. [25] porovnávala nákladovou efektivitu dvou skutečně realizovaných přístupů pro zachycení duševních obtíží. V Austrálii je používání screeningu pro zachycení duševních obtíží součástí standardní péče při těhotenských prohlídkách. V rámci této studie byl použit:

1. Standardní přístup, kdy je ženě administrováno EPDS a dále je dotazována na vybrané psychosociální aspekty

(např. finanční obtíže, nízká podpora okolí), přičemž porodní asistentka vyhodnocuje přítomnost rizikových faktorů a případně doporučí pacientku k následné péči, nebo

2. Alternativní přístup, kdy je ženě administrováno EPDS a ANRQ-R (standardizovaný psychosociální dotazník) a riziko, a tedy i případné doporučení k následné péči je vyhodnocováno na základě nastavených cut-off skóre pro oba tyto nástroje.

V obou případech následně probíhá i setkání tzv. triáží komise, kde dochází k posouzení skutečné potřeby následné péče pro ženu. Do celkových nákladů tak byly zahrnuty náklady na administrování obou přístupů porodními asistentkami a případné náklady na setkání triáží komise. Naopak nebyly zahrnuty náklady na následnou léčbu. Celkem 3 673 žen obdrželo standardní péči a 3 132 žen alternativní péči. Podle analýzy byly průměrné náklady na alternativní péči nepatrně nižší než na standardní péči. Zároveň alternativní péče vedla k většímu počtu skutečně pozitivních případů a menšímu počtu falešně pozitivních případů. V tomto případě výsledky znamenají, že využití předem daných cut-off skóre screeningových nástrojů jako ukazatele psychosociálních obtíží ušetřilo náklady potřebné na další klinické zhodnocení stavu pacientky, jelikož se k němu dostalo méně žen, které ve skutečnosti další odbornou péči nepotřebovaly.

Diskuze

Duševní obtíže jsou relativně častou komplikací těhotenství, která však může mít zásadní dopady na matku i na celý rodinný systém [26,27]. Významnou roli ve zmírnění těchto dopadů hraje včasný záchyt obtíží. K tomu může sloužit univerzální screening. V naší práci jsme proto poskytli přehled zahraničních studií zkoumajících nákladovou efektivitu různých screeningových modelů pro záchyt duševních obtíží v těhotenství.

Výše popsané studie svědčí ve prospěch péče s použitím screeningu. Přestože odlišné načasování, způsob administrace screeningu i obsah standardní péče v zahrnutých studiích znemožňuje jejich přímé porovnání, všechny vyhodnocují péči s využitím screeningového nástroje jako nákladově efektivní.

Je důležité poznamenat, že tři ze čtyř studií [23–25] porovnávaly standardní formu péče, ve které zhodnocení duševního stavu ženy a případné odkázání na další specializovanou péči již v určité formě probíhá, jen k tomu není využíván standardizovaný screeningový nástroj. Výsledky ukazují, že použití screeningu je efektivnější než pouhé hodnocení zdravotníkem, a to především díky menšímu počtu falešně pozitivních případů. Dvě studie [23,24] analyzovaly také tzv. vícestupňový model, tedy opakovanou administraci screeningu s ohledem na dřívější výsledek. Tato varianta péče se ukázala být ještě nákladově efektivnější než jedностupňový model. První administrovaný screening se vyznačuje vyšší senzitivitou, tedy cílí na identifikaci většiny žen s duševními obtížemi, a to i za cenu falešně pozitivních případů. Druhý screening, vyznačující se vyšší specifíciou, pak umožní redukci těchto případů. Tím se snižuje riziko, že budou vynakládány prostředky na léčbu žen, které ji ve skutečnosti nepotřebují. V ČR však aktuálně chybí standardizované postupy pro péči o duševní zdraví těhotných žen. K posouzení duševního stavu ženy při zdravotních prohlídkách standardně nedochází a v případě potřeby musí žena odbornou pomoc vyhledat sama. To je i případ studie Yang et al. [22], která ukázala, že zavedení screeningu vede k dřívějšímu záchytu duševních obtíží a zahájení léčby, a tedy i ke snížení celkových nákladů, které by jinak byly vynaloženy na delší a nákladnější léčbu žen v závažnějším stavu.

Významnou roli v závěrech těchto zjištění hrála tzv. ochota platit (WTP). Čím výše bude stanovena prahová hodnota WTP, tím bude screening oproti

standardní péči nákladově efektivnější. Znamená to, že čím více jsme ochotni připlatit za lepší úroveň zdraví, tím efektivnější bude administrace screeningu.

Závěry přehledového článku je třeba interpretovat s ohledem na jeho limity. Každá zahrnutá studie individuálně nakládala s volbou prahové hodnoty WTP i nákladů na péči, které budou zahrnuty do analýzy. Celosvětově existuje zatím jen velmi málo studií věnujících se nákladové efektivitě screeningu duševního zdraví v těhotenství, což omezuje závěry tohoto přehledu. Tato práce je prvním systematickým přehledem na toto téma.

Závěr

Screening duševního zdraví v těhotenství je nákladově efektivní v porovnání se standardní péčí bez screeningu. Současně dvoustupňové screeningové modely jsou efektivnější v porovnání s jednostupňovými. S rostoucí ochotou platit (WTP) se zvyšuje nákladová efektivita screeningových modelů. Doporučujeme, aby se screening duševního zdraví stal po úspěšném otestování v českém prostředí standardní součástí zdravotní péče o těhotné u nás. Ke zlepšení komplexní péče o ženu je třeba multioborové spolupráce.

Literatura

- Smith MV, Shao L, Howell H et al. Perinatal depression and birth outcomes in a Healthy Start project. *Matern Child Health J* 2011; 15(3): 401–409. doi: 10.1007/s10995-010-0595-6.
- Kammerer M, Marks MN, Pinard C et al. Symptoms associated with the DSM IV diagnosis of depression in pregnancy and post partum. *Arch Womens Ment Health* 2009; 12(3): 135–141. doi: 10.1007/s00737-009-0062-9.
- Okagbue HI, Adamu PI, Bishop SA et al. Systematic review of prevalence of antepartum depression during the trimesters of pregnancy. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(9): 1555–1560. doi: 10.3889/oamjms.2019.270.
- Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 210(5): 315–323. doi: 10.1192/bjp.bp.116.187179.
- Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt1): 1071–1083. doi: 10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db.
- Míguez MC, Vázquez MB. Risk factors for antenatal depression: a review. *World J Psychiatry* 2021; 11(7): 325–336. doi: 10.5498/wjpv.11.i7.325.
- Alder J, Fink N, Urech C et al. Identification of antenatal depression in obstetric care. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(6): 1403–1409. doi: 10.1007/s00404-011-1872-3.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49(11): 726–735. doi: 10.1177/070674370404901103.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behav Dev* 2006; 29(3): 445–455. doi: 10.1016/j.infbeh.2006.03.003.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(10): 1012–1024. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111.
- Byatt N, Xu W, Levin LL et al. Perinatal depression care pathway for obstetric settings. *Int Rev Psychiatry* 2019; 31(3): 210–228. doi: 10.1080/09540261.2018.1534725.
- Guide for integration of perinatal mental health in maternal and child health services. Geneva: World Health Organization 2022.
- Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum: ACOG clinical practice guideline no. 5. *Obstet Gynecol* 2023; 141(6): 1262–1288. doi: 10.1097/AOG.0000000000005202.
- Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021.
- Rafferty J, Mattson G, Earls MF et al. Incorporating recognition and management of perinatal depression into pediatric practice. *Pediatrics* 2019; 143(1): e20183259. doi: 10.1542/peds.2018-3259.
- Šebela A, Hanka J, Mohr P. Etiologie, rizikové faktory a metody prevence poporodní deprese. *Ceska Gynekol* 2018; 83(6): 468–473.
- Waqas A, Koukab A, Meraj H et al. Screening programs for common maternal mental health disorders among perinatal women: report of the systematic review of evidence. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 54. doi: 10.1186/s12888-022-03694-9.
- Trevethan R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliability, and pitfalls in research and practice. *Front Public Health* 2017; 5: 307. doi: 10.3389/fpubh.2017.00307.
- Sambrook Smith M, Cairns L, Pullen LS et al. Validated tools to identify common mental disorders in the perinatal period: a systematic review of systematic reviews. *J Affect Disord* 2022; 298(Pt A): 634–643. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.011.
- Angevine PD, Berven S. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39(22 Suppl 1): S9–S15. doi: 10.1097/BRS.0000000000000576.
- McDougall JA, Furnback WE, Wang BC et al. Understanding the global measurement of willingness to pay in health. *J Mark Access Health Policy* 2020; 8(1): 1717030. doi: 10.1080/20016689.2020.1717030.
- Yang Y, Zheng R, Yang L et al. Decision tree-Markov model of perinatal depression screening:

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Kristýna Hrdličková, Hana Němcová a Antonín Šebela působí v Centru perinatálního duševního zdraví v Národním ústavu duševního zdraví a obdrželi plat grantu Agentury pro zdravotnický výzkum ČR (číslo grantu NU21J-09-00064). Kristýna Hrdličková a Antonín Šebela dále působili v rámci grantu Fondů EHP (číslo grantu ZD-ZDOVA1-018), zkoumajícího efektivitu screeningu perinatálních duševních obtíží v ČR. Lucie Nováková nemá žádný střet zájmů.

Conflict of interests: Kristýna Hrdličková, Hana Němcová and Antonín Šebela work at the Center for Perinatal Mental Health at the National Institute of Mental Health and received a grant from the Agency for Health Research of the Czech Republic (grant number NU21J-09-00064). Kristýna Hrdličková and Antonín Šebela also worked within the EEA Funds grant (grant number ZD-ZDOVA1-018), investigating the effectiveness of screening for perinatal mental disorders in the Czech Republic. Lucie Nováková has no conflict of interest.

Dedikace: Tato práce vznikla za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum ČR (číslo grantu NU21J-09-00064) a programu Cooperatio, poskytovaného Univerzitou Karlovou, vědní oblast PSYC, řešeného na Filozofické fakultě Univerzity Karlovy. Zdroj financování se nijak nepodílel na designu studie, sběru, analýze a interpretaci dat, psaní článku ani na rozhodnutí předložit jej k publikaci.

Dedication: This work was supported by the Health Research Agency of the Czech Republic (grant number NU21J-09-00064) and the Cooperatio Program provided by Charles University, research area PSYC, implemented at the Faculty of Arts of Charles University. The funding source had no involvement in the study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the article, or decision to submit it for publication.

a cost-utility analysis. *Front Public Health* 2024; 12: 1308867. doi: 10.3389/fpubh.2024.1308867.

23. Littlewood E, Ali S, Dyson L et al. Identifying perinatal depression with case-finding instruments: a mixed-methods study (BaBY PaNDA – Born and Bred in Yorkshire PeriNatal Depression Diagnostic Accuracy). Southampton (UK): NIHR Journals Library 2018.

24. Heslin M, Jin H, Trevillion K et al. Cost-effectiveness of screening tools for identifying depression in early pregnancy: a decision tree model. *BMC Health Serv Res* 2022; 22(1): 774. doi: 10.1186/s12913-022-08115-x.

25. Chambers GM, Botha W, Reilly N et al. The clinical performance and cost-effectiveness of

two psychosocial assessment models in maternity care: the perinatal integrated psychosocial assessment study. *Women Birth* 2022; 35(2): e133–e141. doi: 10.1016/j.wombi.2021.05.007.

26. Dubber S, Reck C, Müller M et al. Postpartum bonding: the role of perinatal depression, anxiety and maternal-fetal bonding during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18(2): 187–195. doi: 10.1007/s00737-014-0445-4.

27. O'Higgins M, Roberts IS, Glover V et al. Mother-child bonding at 1 year; associations with symptoms of postnatal depression and bonding in the first few weeks. *Arch Womens Ment Health* 2013; 16(5): 381–389. doi: 10.1007/s00737-013-0354-y.

ORCID autorů

K. Hrdličková 0000-0002-8039-290X

A. Šebela 0000-0002-1063-7772

Doručeno/Submitted: 28. 9. 2024

Přijato/Accepted: 10. 10. 2024

*Mgr. BcA. Kristýna Hrdličková
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
kristyna.hrdlickova@nudz.cz*

Sexuální funkce žen se sestupem pánevních orgánů

Sexual function in women with pelvic organ prolapse

S. Tvarožek^{1,2}, M. Szypulová^{1,2}, A. Šteflová^{1,2}, M. Huser^{1,2}, Z. Rušavý³

¹ Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno

² Lékařská fakulta, MU, Brno

³ Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn: Sexualita ženy je komplexním jevem, na kterém se podílí řada faktorů. Mezi nejdůležitější z nich patří věk a zdravotní stav, nicméně nezanedbatelný vliv mají i další aspekty. Vzhledem k tomu, že udávaná prevalence sestupu pánevních orgánů v ženské populaci přesahuje 50 %, nelze jeho dopad na sexuální funkce opomenout. Předložený článek prezentuje systematický přehled prací týkajících se problematiky vlivu sestupu pánevních orgánů na sexuální funkce žen. Poruchy sexuálních funkcí jsou u žen se sestupem časté, bez ohledu na jeho stadium či postižený kompartment. Terapie estrogeny nemá na sexualitu žen se sestupem žádný vliv, naopak rehabilitace může přinést určité zlepšení. Nebyl prokázán negativní vliv pesaroterapie na sexuální funkce. Chirurgická terapie s použitím nativní tkáně sexuální funkce obecně spíše zlepšuje. Výjimkou je však zadní poševní plastika, která je často spojována s dyspareunií. Nebyla nalezena korelace mezi pooperační délkou pochvy a změnou sexuálních funkcí. Dopad použití vaginálních implantátů v řešení sestupu na sexualitu žen zůstává nejednoznačný. Naopak sakrokolpopexie jednoznačně sexuální funkce zlepšuje.

Klíčová slova: sexuální funkce – sestup pánevních orgánů – sakrokolpopexie – vaginální implantát – vaginální operace – rehabilitace – body image

Summary: A woman's sexuality is a complex phenomenon involving several factors, among which age and health are the most important. However, other aspects are not negligible. The impact of pelvic organ prolapse on sexual function cannot be ignored, as the reported prevalence of pelvic organ prolapse in female population exceeds 50%. This article presents a systematic review of articles dealing with the impact of pelvic organ prolapse on female sexual function. Sexual dysfunction is common in women with pelvic organ prolapse, regardless of prolapse stage or the compartment affected. Estrogen therapy has no effect on sexuality in women with prolapse, while pelvic floor muscle training may provide some improvement. There is no evidence that conservative therapy using a pessary is associated with negative impact on sexual function. Native tissue repair tends to improve sexual function in general, except for posterior colporrhaphy, which was frequently associated with dyspareunia. No correlation between postoperative vaginal length and change in sexual function was identified. The impact of transvaginal mesh repair on sexuality remains unclear. In contrast, there is enough evidence proving that sacrocolpopexy significantly improves sexual function in women.

Key words: sexual function – pelvic organ prolapse – sacrocolpopexy – transvaginal mesh repair – native tissue repair – pelvic floor muscle training – body image

Úvod

Sexualita žen je velmi komplexním jevem, který je závislý na mnoha různých faktorech. Mezi faktory negativně ovlivňující sexuální aktivitu žen patří vyšší věk a špatný zdravotní stav [1–4], ale také psychologické, behaviorální a vztahové aspekty [5]. Nelze opomenout ani rozdíly kulturní a etnické [6,7]. Z pohledu urogynekologie je pak zajímavý

zejména dopad poruch pánevního dna na sexualitu žen. Mezi nejčastější projevy dysfunkčního pánevního dna patří sestup pánevních orgánů (POP – pelvic organ prolapse), který se vyskytuje až u 65 % žen [8]. V souvislosti se sexuálním životem se u žen s POP nejčastěji objevuje dyspareunie, pokles libida, snížená schopnost dosáhnout orgasmus či vaginální suchost [9]. Sestupem pánevních

orgánů však není ovlivněna pouze sexualita ženy, nýbrž tento stav může negativním způsobem ovlivnit i sexuální chování jejího partnera [10]. Zcela zásadní je otázka dopadu různých terapeutických přístupů v řešení POP na výslednou sexualitu ženy a její partnerský život. Léčbu upravujeme vždy pacientce individuálně tak, aby odpovídala jejím požadavkům. Mezi konzervativní možnosti

terapie patří lokální aplikace estrogenů, rehabilitace pánevního dna a zavedení pesaru. V případě neúspěchu nebo odmítnutí konzervativního postupu pacientkou lze zvolit léčbu operační. Ta skýtá poměrně široké portfolio různých výkonů, avšak stejně různé jsou i dopady jednotlivých operačních technik na sexualitu žen po operaci. Cílem práce je přinést ucelený přehled o problematice vlivu sestupu pánevních orgánů na sexuální funkce žen a jejich ovlivnění různými terapeutickými postupy.

Metodika

Byl proveden systematický přehled prací publikovaných do června 2024 v českém nebo anglickém jazyce. K vyhledávání byly využity databáze PubMed (MEDLINE) a Google Scholar. Zadána byla nejdříve konkrétnější fráze „sexual function and pelvic organ prolapse“ a poté ještě obecnější fráze „sexual function and women“. Do analýzy byly zahrnuty originální práce, přehledové práce a metaanalýzy s dostupným fulltextem v anglickém a českém jazyce. Po redukci duplicitních záznamů zůstalo ke konečné analýze celkem 117 abstrakt, z nichž bylo 69 vybráno k bližšímu zkoumání. Na základě referencí z analyzovaných článků bylo do analýzy přidáno ještě 13 studií. Definitivnímu rozboru bylo podrobeno 82 článků, ze kterých bylo použito celkem 49 prací.

Sexuální funkce u žen se sestupem pánevních orgánů

Poruchy sexuálních funkcí (SF) se vyskytují až u 77,4 % žen s POP [11]. Roger et al. zjistili, že ženy trpící POP a/nebo inkontinencí moči mají nižší frekvenci sexuální aktivity a častěji si stěžují na dyspareunii a vaginální suchost [3]. Signifikantně nižší kvalita SF byla prokázána u pacientek s POP, i když se výzkum zaměřil pouze na sexuálně aktivní ženy [12]. Další práce sledovala 1 267 sexuálně aktivních žen, z nichž 342 (27 %) trpělo POP se stadiem \geq II dle POPQ klasifikace. Ženy se sestupem se častěji

vyhýbaly pohlavnímu styku a dosáhly také nižšího skóre v oblasti sexuální touhy a vzrušení [13]. Nedostatek libida, sexuálního vzrušení během pohlavního styku, ale také potíže s dosažením orgazmu u žen s POP prokázal i tým autorů Ůzel et al. [14].

Sexuální funkce a topografie POP

Studie Weber et al. z roku 1995 zjistila, že vyšší stupeň prolapsu predikuje narušení sexuální aktivity, ale neovlivňuje frekvenci pohlavního styku či sexuálního uspokojení žen [15]. O dekádu později publikovaná práce potvrdila negativní vliv vyššího stupně prolapsu na sexuální vztahy žen, ačkoli ani zde nebyla prokázána závislost frekvence pohlavního styku či míry sexuálního uspokojení na stupni POP [16]. Lowenstein et al. hodnotili SF prostřednictvím dotazníku PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire) mezi ženami s POP II. a III./IV. stupně, ale mezi skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl a ani celkové PISQ-12 skóre nekorelovalo se sestupem pánevních orgánů v jednotlivých kompartmentech [17]. Práce hodnotící SF u turecké populace žen s POP také neprokázala zhoršení SF v závislosti na sestupujícím kompartmentu [18]. Shodné výsledky přinesla i recentní studie zkoumající ženy s POP po porodu [19]. Výsledky těchto studií naznačují, že určujícím faktorem pro kvalitu SF žen není stupeň sestupu či sestupující kompartment, nýbrž symptomatická povaha prolapsu. Právě subjektivní vnímání sestupu je spojeno s horší sexualitou žen [18,20].

Body image a její vliv na jejich sexuální funkce

Tělesný vzhled je důležitým aspektem sexuálního života a tělesné sebepojetí neboli „body image“ může ovlivnit SF jedince. Bylo prokázáno, že ženy s pozitivním body image dosahují lepších výsledků v hodnocení SF než ty, které se vnímají negativně [20]. Pozitivní

korelace mezi body image a SF platí také pro postmenopauzální ženy [21]. Ve studiích, které sledovaly ženy s POP, často horší SF souvisely s negativním vnímáním vlastního těla a genitálií [17,22,23]. Jelovsek a Barber srovnávali body image u žen s POP ve stadiu \geq III a žen s POP \leq I a zjistili, že ženy s vyšším stupněm POP hodnotí své tělo negativněji a cítí se méně atraktivní [24]. Naopak jiné studie nenalezly přímou úměru mezi body image a stupněm POP. Brazílská studie zjistila, že horší SF korelují s horším sebevnímáním žen, ale vliv POP na body image prokázán nebyl. Stupeň POP podle závěrů studie neovlivňuje ani body image, ani SF [22]. Práce Loweinstein et al. také ukázala korelaci mezi horší body image a horší sexualitou žen, ačkoli body image nebyla závislá na stupni POP [17]. Vliv POP na sebevnímání žen tedy zůstává nejasný.

Konzervativní terapie POP a sexuální funkce

Mezi konzervativní možnosti léčby sestupu pánevních orgánů u žen řadíme zejména rehabilitaci pánevního dna, zavedení pesaru a případně lokální estrogenní terapii.

Estrogenní terapie

Studie publikovaná v roce 2022 srovnávala vliv lokální estrogenní terapie na SF postmenopauzálních žen s POP III. Pacientky byly randomizovány k lokální aplikaci estrogenů, nebo placebo po dobu 6 týdnů před plánovanou operací, ale rozdíl mezi SF skupinami žen nebyl zjištěn [25]. Celik et al. zkoumali vliv estrogenní substituční terapie (ERT) na SF sexuálně aktivních postmenopauzálních žen podstupujících abdominální (AH) nebo vaginálního hysterektomii (VH) po dobu 6 měsíců od operace. V každé skupině (AH i VH) část žen užívala estrogenní terapii. Pooperačně došlo ke zhoršení SF u všech skupin žen, s výjimkou žen po VH užívajících estrogenní terapii. Pozitivní vliv estrogenní terapie na SF v pooperačním období nebyl prokázán, ale potenciálně

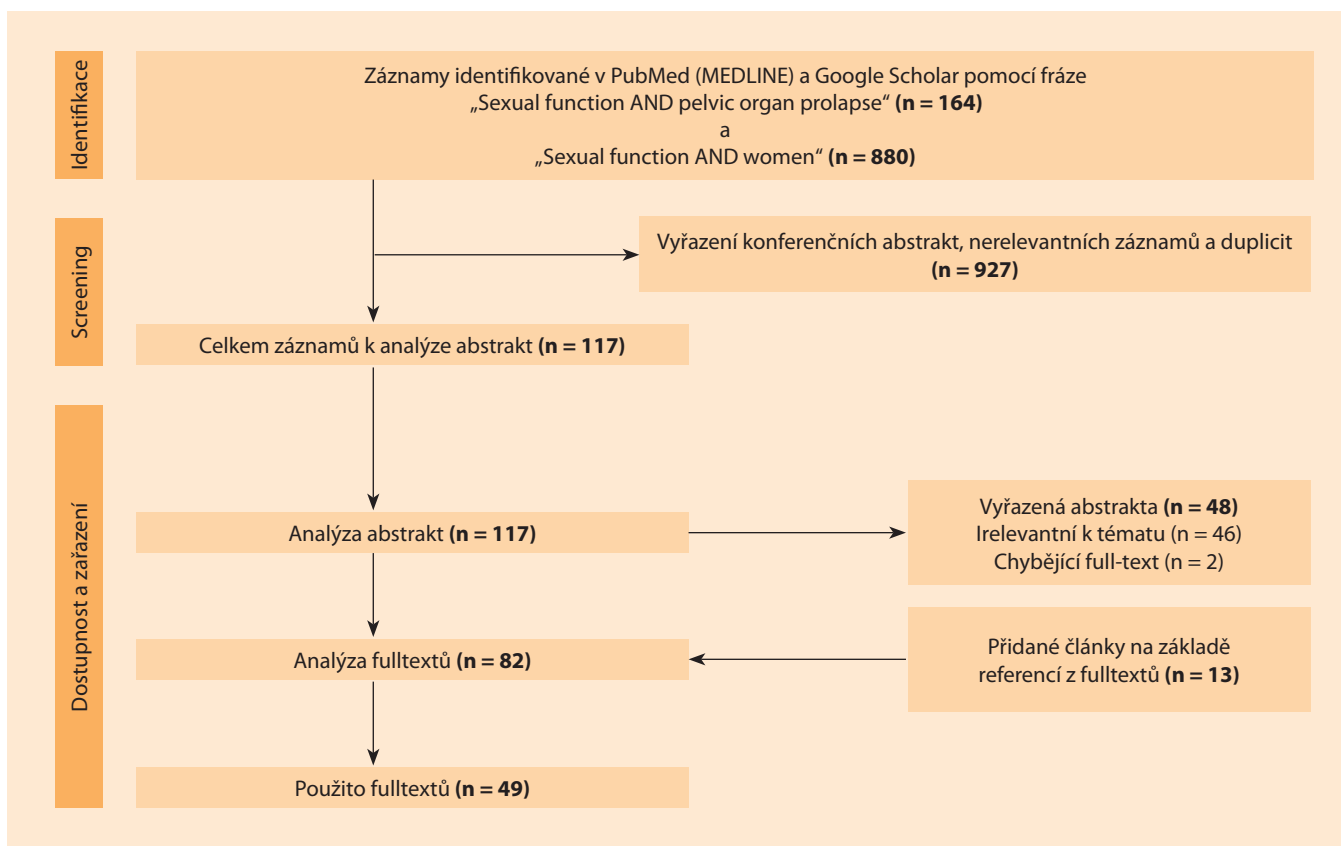


Schéma 1. Vývojový diagram.

Scheme 1. Flow chart.

by mohla zabránit zhoršení SF u žen po VH [26]. Estrogenní terapie pravděpodobně neovlivňuje SF žen s POP.

Rehabilitace pánevního dna

Posilování pánevního dna (PFMT – pelvic floor muscle training) je účinnou terapeutickou metodou v redukci symptomů, které se pojí s POP, a mělo by být součástí konzervativní terapie [27]. Dopadem PFMT na SF žen se zabývá jen velmi málo prací. Norská randomizovaná studie srovnávající ženy po 6 měsících PFMT s kontrolní skupinou neprokázala rozdíly v míře spokojenosti s frekvencí pohlavního styku. U některých žen z PFMT skupiny však došlo ke zlepšení v určitých oblastech SF jako zvýšená kontrola a síla pánevního dna, sebevědomí, pocit „pevnější“ pochvy, zvýšení libida a zlepšení orgasmů [28]. Také u žen trpících sestupem pánevních orgánů po porodu se prokázalo, že

ženy, které pravidelně cvičily pánevní dno, měly lepší SF měřené PISQ-12 dotazníkem ve srovnání s těmi, které pravidelně necvičily [19]. PFMT tedy může některým ženám přinést benefit v určitých oblastech jejich sexuálního života.

Pesaroterapie

V roce 2015 byla publikována studie, která sledovala nové uživatelky pesaru po dobu 3 měsíců od zavedení. Během sledování klesl počet sexuálně aktivních žen z 54 na 42 %, ale celkové hodnocení SF se během sledování u žen nezměnilo. Mírné zhoršení nastalo pouze v doméně týkající se sexuálního partnera. Spokojenost s pesarem byla spojena se zlepšením SF ve více oblastech. Většina žen (70 %) si před stykem pesar vyjímala, přičemž více než polovina z nich tak činila z ohleduplnosti k partnerovi [29]. Systematická přehledová práce ukázala, že u sexuálně aktivních žen, které

nepřerušily léčbu pesarem, nedochází ke zhoršení SF a může u nich dojít dokonce k jejich zlepšení. Dopad na SF se však může lišit v závislosti na typu pesaru, druhu pohlavního styku a na tom, zda je pesar před stykem vyjmut. Konzervativní terapie POP pesarem tedy SF nezhoršuje.

Chirurgická léčba POP a sexuální funkce

Existuje široká škála operačních přístupů užívaných v léčbě POP žen. Dopad operačního řešení na SF se tak může v závislosti od délky sledování žen a operačního postupu lišit.

Klasická vaginální operativa – native tissue repair (NTR)

Existuje mnoho studií zabývajících se vlivem NTR na SF žen se sestupem. Weber et al. sledovali SF u žen po NTR operacích pro POP, inkontinenci nebo obojí a zjistili, že u většiny žen se SF nezměnily nebo

zlepšily [30]. Naopak v další studii nebylo zlepšení SF u žen s POP v 6měsíčním období po NTR prokázáno a ke zlepšení SF došlo pouze u žen, které podstoupily operační korekci POP v kombinaci s korekcí inkontinence [31]. V rozporu s tím jsou výsledky studie dánských autorů, kde již nebyly antiinkontinentní výkony prováděny, a i tak došlo ke zlepšení SF u všech typů NTR operací [32]. Metaanalýza z roku 2015 zabývající se přední a/nebo zadní plastikou s vaginální hysterektomií, nebo bez ní ukázala, že NTR významně zlepšují SF žen a snižují výskyt dyspareunie, přičemž šance na zlepšení SF byla až 4,8krát vyšší než riziko jejich zhoršení. Všechny studie z této metaanalýzy, které používaly k hodnocení SF validované dotazníky, zároveň prokázaly celkové zlepšení SF po NTR [33]. Také australská studie sledující ženy 6 a 12 měsíců po NTR potvrdila zlepšení SF [34]. Zlepšení SF bylo prokázáno již 3 měsíce po přední a/nebo zadní plastice hned v několika doménách SF, jako je touha, vzrušení, lubrikace či schopnost dosáhnout orgasmu a sexuálního uspokojení, ačkoli došlo ke zhoršení dyspareunie [35]. Dua et al. zjistili, že u žen, které podstoupily přední plastiku poševní, došlo ke zlepšení SF a dyspareunie, zatímco po zadní plastice se míra dyspareunie nezměnila [36]. Většina studií se shoduje, že nedochází ke zhoršení SF po klasických NTR operacích.

Zadní plastika, plikace levátoru

Dyspareunie i de novo dyspareunie jsou často spojeny s provedením zadní plastiky či perineoplastiky. Studie Haase a Skibsted z roku 1988 zaznamenala zhoršení SF jen u 1 % žen podstupujících NTR, přičemž u všech z nich se vyskytla dyspareunie v souvislosti se zadní poševní plastikou [37]. Další studie zjistila dyspareunii u 26 % žen po zadní plastice, a dokonce u 38 % po zadní plastice s konkomitantní Burchovou kolposuspenzí [30]. Sexuální dysfunkce a častější výskyt dyspareunie po zadní plastice, se kterou byla rutinně prováděna i plikace

levátoru, reportují i jiné práce [34,38]. Azar et al. poukazují na častější dyspareunii po poševních plastikách (přední, zadní nebo oboje), rozdíl míry dyspareunie mezi jednotlivými typy operací však autoři neuvádí [35]. Naopak jiné studie nezaznamenaly zvýšenou míru dyspareunie po zadní plastice, zde však plikace levátoru nebyla součástí operace [32,36]. Zadní plastika je častěji spojena s dyspareunií, zejména pokud je její součástí plikace levátoru.

Vaginální operace s použitím implantátů – transvaginal mesh repair

V posledních 15 letech byla věnovaná pozornost vlivu operační korekce POP s využitím syntetických implantátů (TVM – transvaginal mesh) na SF, ačkoli výsledky jsou rozporuplné. Ke zhoršení SF, zejména v oblasti dyspareunie a lubrikace, dochází podle některých zdrojů až u dvou třetin žen a až u třetiny sexuálně aktivních žen po menopauze [39,40]. Další práce pak poukazují nejen na zhoršení dyspareunie, nejčastěji v důsledku vaginální suchosti, ale také na negativní emoční reakce při pohlavním styku [41,42]. Naopak Sentilhes et al. změnu SF po TVM neprokázali [43]. Lze však nalézt i práce prokazující zlepšení SF, i když míra dyspareunie u některých pacientek vzrostla. Přesto často pacientky zůstaly sexuálně aktivní a operace neovlivnila jejich schopnost dosáhnout orgasmu [44]. Dočasné zhoršení SF v 3měsíčním horizontu od operace prokázali i Hoda et al., avšak poté došlo ke zmírnění dyspareunie a po 2 letech k celkovému zlepšení SF [45]. Také práce českých autorů ukazují na zlepšení SF po TVM. Čadková a Huvar prokázali zlepšení SF u žen po TVM i NTR [46]. El Haddad et al. zaznamenali zlepšení kvality života žen po TVM předního kompartmentu bez negativního vlivu na SF a s nízkou mírou de novo dyspareunie [47]. Práce Tvarožek et al. také potvrdila zlepšení SF u většiny sexuálně aktivních žen podstupujících TVM pro

recidivující cystokélu [48]. Systematické přehledy a metaanalýzy porovnávající TVM a NTR nezjistily významné rozdíly v sexuální aktivitě ani ve výskytu dyspareunie mezi těmito skupinami. Ani nejnovější přehled z Cochranovy databáze nepotvrdil rozdíl ve výskytu de novo dyspareunie mezi TVM a NTR [49,50]. Výsledky prací zůstávají nejednoznačné, i když systematické práce a metaanalýzy neprokazují rozdíl v sexualitě žen po TVM ve srovnání s NTR.

Sakrokolpopexe (SKP)

Prakticky všechny studie zabývající se dopadem SKP ukazují na zlepšení sexuality. Bylo prokázáno statisticky významné zlepšení SF 12 měsíců od operace, a to ve všech doménách s výjimkou touhy. Ačkoli se prevalence dyspareunie snížila z 21,8 na 16,4 % ($p < 0,05$), došlo po operaci k poklesu sexuálně aktivních žen [51]. Zlepšení SF 12 měsíců po SKP dokládá i další práce, avšak zde byl po operaci zaznamenán i výrazný nárůst sexuálně aktivních žen [52]. Najib et al. dokonce uvádí, že až 76,1 % původně sexuálně neaktivních žen bylo schopno obnovit sexuální aktivitu po SKP [53]. Několik studií se zabývalo také srovnáním SKP a TVM. Studie Gupta et al. ukázala zlepšení SF u obou skupin, bez rozdílů v dyspareunii či sexuální aktivitě [54]. Novější výzkum z roku 2021 také potvrdil zlepšení SF u žen po TVM i SKP ve 2letém horizontu, nicméně SKP vedla k vyšší míře obnovení sexuální aktivity. Autoři proto doporučují abdominální přístup ženám, které chtějí zachovat nebo obnovit sexuální aktivitu [55]. Sakrokolpopexe má jednoznačně pozitivní vliv na sexuální funkce.

Délka pochvy a sexuální funkce

Několik studií se zaměřilo na vliv délky pochvy na sexualitu žen. Bylo prokázáno, že zkrácení pochvy po laparotomické hysterektomii nemá vliv na SF [56]. Podobné výsledky byly zaznamenány i u žen po vaginálních operacích

kvůli POP (McCallova kuldoplastika a sakrospinózní fixace), kde také došlo ke zkrácení pochvy, avšak bez vlivu na SF [57]. Žádnou korelaci mezi délkou pochvy a změnou SF nenalezla ani studie Weber et al. [30]. Také studie porovnávající SKP a TVM neprokázala vliv délky pochvy na SF, navzdory výraznějšímu zkrácení pochvy po TVM ve srovnání se SKP [58]. Pouze jedna studie prokázala asociaci mezi delší pochvou a lepšími SF, studie však nehodnotila délku pochvy po operaci, ale přirozenou délku pochvy u žen s asymptomatickým POP I–II při zachované děloze [11]. Zdá se tedy, že délka pochvy po operaci nehraje významnou roli v sexualitě žen.

Závěr

Sexuální funkce u žen jsou ovlivněny velkým množstvím faktorů. Sexuální dysfunkce jsou u žen s POP velmi časté. Nezávisí na stadiu prolapsu či postiženém kompartmentu, ale na tíži symptomů spojených s prolapsem. Vztah mezi SF a body image u žen s POP zůstává nejasný. Estrogenní terapie jak v lokální, tak ve formě systémové substituční terapie nemá na SF žen s POP žádný vliv. Rehabilitace pánevního dna však může některým ženám přinést benefit v určitých oblastech jejich sexuálního života. Konzervativní terapie POP pesarem sexuální funkce nezhoršuje. Chirurgická terapie může mít na SF; žen s POP různý dopad v závislosti na operačním postupu a délce sledování pacientek. Obecně lze říci, že operační korekce POP pomocí NRT ve většině případů SF zlepšuje. Výjimkou je pouze zadní poševní plastika, která byla ve vícero pracích spojena s dyspareunií, avšak zejména tam, kde byla součástí operace plikace levátoru. Závěry studií zkoumající dopad TVM na kvalitu sexuálního života jsou značně rozporuplné. Recentní systematické review a metaanalýzy však nezjistily signifikantní rozdíl v prevalenci dyspareunie či sexuální aktivity mezi TVM a NTR. Prakticky všechny práce zabývající se sakrokolpopexí shodně prokázaly její pozitivní

vliv na sexuální funkce a většina prokázala i zvýšení podílu sexuálně aktivních žen. Také výskyt dyspareunie je u SKP výrazně nižší v porovnání s vaginálním přístupem. V námi analyzovaných studiích nebyla nalezena žádná korelace mezi pooperační délkou pochvy a změnou SF.

Literatura

- Lee DM, Nazroo J, O'Connor DB et al. Sexual health and well-being among older men and women in England: findings from the english longitudinal study of ageing. *Arch Sex Behav* 2016; 45(1): 133–144. doi: 10.1007/s10508-014-0465-1.
- Field N, Mercer CH, Sonnenberg P et al. Associations between health and sexual lifestyles in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet Lond Engl* 2013; 382(9907): 1830–1844. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62222-9.
- Rogers GR, Villarreal A, Kammerer-Doak D et al. Sexual function in women with and without urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12(6): 361–365. doi: 10.1007/s001920170012.
- Panman CM, Wiegersma M, Talsma MN et al. Sexual function in older women with pelvic floor symptoms: a cross-sectional study in general practice. *Br J Gen Pract* 2014; 64(620): e144–e150. doi: 10.3399/bjgp14X677518.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Female sexual dysfunction: ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 213. *Obstet Gynecol* 2019; 134(1): e1–e18. doi: 10.1097/AOG.0000000000003324.
- Apostolou M. Understanding the prevalence of sexual dysfunctions in women: an evolutionary perspective. *Adapt Hum Behav Physiol* 2016; 2: 26–43. doi: 10.1007/s40750-015-0029-1.
- Avis NE. Sexual function and aging in men and women: community and population-based studies. *J Gend Specif Med* 2000; 3(2): 37–41.
- Brown HW, Hegde A, Huebner M et al. International urogynecology consultation chapter 1 committee 2: epidemiology of pelvic organ prolapse: prevalence, incidence, natural history, and service needs. *Int Urogynecol J* 2022; 33(2): 173–187. doi: 10.1007/s00192-021-05018-z.
- Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD et al. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1): 982–988. doi: 10.1097/01.AOG.0000142708.61298.be.
- Mirskaya M, Isaksson A, Lindgren EC et al. Bearing the burden of spill-over effects: living with a woman affected by symptomatic pelvic organ prolapse after vaginal birth – from a partner's perspective. *Sex Reprod Healthc* 2023; 37: 100894. doi: 10.1016/j.srh.2023.100894.

- Karabulut A, Ozkan S, Koçak N et al. Evaluation of confounding factors interfering with sexual function in women with minimal pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 127(1): 73–76. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.04.015.
- Novi JM, Jeronis S, Morgan MA et al. Sexual function in women with pelvic organ prolapse compared to women without pelvic organ prolapse. *J Urol* 2005; 173(5): 1669–1672. doi: 10.1097/01.ju.0000154618.40300.c8.
- Tok EC, Yasa O, Ertunc D et al. The effect of pelvic organ prolapse on sexual function in a general cohort of women. *J Sex Med* 2010; 7(12): 3957–3962. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01940.x.
- Özel B, White T, Urwitz-Lane R et al. The impact of pelvic organ prolapse on sexual function in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17(1): 14–17. doi: 10.1007/s00192-005-1327-0.
- Weber AM, Walters MD, Schover LR et al. Sexual function in women with uterovaginal prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1995; 85(4): 483–487. doi: 10.1016/0029-7844(94)00434-F.
- Barber MD, Visco AG, Wyman JF et al. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2): 281–289. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01727-6.
- Lowenstein L, Gamble T, Deniseiko S, Sannes TV et al. Sexual function is related to body image perception in women with pelvic organ prolapse. *J Sex Med* 2009; 6(8): 2286–2291. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01329.x.
- Özengin N, Çankaya H, Duygu E et al. The effect of pelvic organ prolapse type on sexual function, muscle strength, and pelvic floor symptoms in women: a retrospective study. *Turk J Obstet Gynecol* 2017; 14(1): 121–127. doi: 10.4274/tjod.45722.
- Li J, Zhao X, Li J et al. Pelvic organ prolapse after delivery: effects on sexual function, quality of life, and psychological health. *J Sex Med* 2023; 20(12): 1384–1390. doi: 10.1093/jsxmed/qdad120.
- Afshari P, Houshyar Z, Javadifar N et al. The relationship between body image and sexual function in middle-aged women. *Electron Physician* 2016; 8(11): 3302–3308. doi: 10.19082/3302.
- Nazarpour S, Simbar M, Khorrani M et al. The association between sexual function and body image among postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health* 2021; 21(1): 403. doi: 10.1186/s12905-021-01549-1.
- Moroni RM, Alves da Silva Lara L, Ferreira CH et al. Assessment of body image, sexual function, and attractiveness in women with genital prolapse: a cross-sectional study with validation of the Body Image in the Pelvic Organ Prolapse (BIPOP) questionnaire. *J Sex Med* 2019; 16(1): 126–136. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.11.005.
- Handelzalts JE, Yaakobi T, Levy S et al. The impact of genital self-image on sexual function in

women with pelvic floor disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 164–168. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.028.

24. Jelovsek JE, Barber MD. Women seeking treatment for advanced pelvic organ prolapse have decreased body image and quality of life. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): 1455–1461. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.060.

25. Marschalek ML, Bodner K, Kimberger O et al. Sexual function in postmenopausal women with symptomatic pelvic organ prolapse treated either with locally applied estrogen or placebo: results of a double-masked, placebo-controlled, multicenter trial. *J Sex Med* 2022; 19(7): 1124–1130. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.04.007.

26. Celik H, Gurates B, Yavuz A et al. The effect of hysterectomy and bilaterally salpingo-oophorectomy on sexual function in post-menopausal women. *Maturitas* 2008; 61(4): 358–363. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.09.015.

27. Hagen S, Stark D, Glazener C et al. Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9919): 796–806. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61977-7.

28. Braekken IH, Majida M, Ellström Engh M et al. Can pelvic floor muscle training improve sexual function in women with pelvic organ prolapse? A randomized controlled trial. *J Sex Med* 2015; 12(2): 470–480. doi: 10.1111/jsm.12746.

29. Meriwether KV, Komesu YM, Craig E et al. Sexual function and pessary management among women using a pessary for pelvic floor disorders. *J Sex Med* 2015; 12(12): 2339–2349. doi: 10.1111/jsm.13060.

30. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1610–1615. doi: 10.1067/mob.2000.107436.

31. Celik DB, Kizilkaya Beji N, Yalcin O. Sexual function in women after urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse surgery. *J Clin Nurs* 2014; 23(17–18): 2637–2648. doi: 10.1111/jocn.12496.

32. Glavind K, Larsen T, Lindquist AS. Sexual function in women before and after surgery for pelvic organ prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(1): 80–85. doi: 10.1111/aogs.12524.

33. Jha S, Gray T. A systematic review and meta-analysis of the impact of native tissue repair for pelvic organ prolapse on sexual function. *Int Urogynecology J* 2015; 26(3): 321–327. doi: 10.1007/s00192-014-2518-3.

34. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A et al. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. *Neurourol Urodyn* 2015; 34(4): 316–321. doi: 10.1002/nau.22569.

35. Azar M, Noohi S, Radfar S et al. Sexual function in women after surgery for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19(1): 53–57. doi: 10.1007/s00192-007-0399-4.

36. Dua A, Jha S, Farkas A et al. The effect of prolapse repair on sexual function in women. *J Sex Med* 2012; 9(5): 1459–1465. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02660.x.

37. Haase P, Skibsted L. Influence of operations for stress incontinence and/or genital descensus on sexual life. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67(7): 659–661. doi: 10.3109/00016348809004283.

38. Kahn MA, Stanton SL. Posterior colporrhaphy: its effects on bowel and sexual function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(1): 82–86. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10654.x.

39. Wang CL, Long CY, Juan YS et al. Impact of total vaginal mesh surgery for pelvic organ prolapse on female sexual function. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115(2): 167–170. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.05.019.

40. Long CY, Hsu CS, Wu MP et al. Comparison of the changes in sexual function of premenopausal and postmenopausal women following transvaginal mesh surgery. *J Sex Med* 2011; 8(7): 2009–2016. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02295.x.

41. Liang CC, Lo TS, Tseng LH et al. Sexual function in women following transvaginal mesh procedures for the treatment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecology J* 2012; 23(10): 1455–1460. doi: 10.1007/s00192-012-1713-3.

42. Shen T, Song LJ, Xu YM et al. Sexual function and health-related quality of life following anterior vaginal wall surgery for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int J Impot Res* 2011; 23(4): 151–157. doi: 10.1038/ijir.2011.22.

43. Sentilhes L, Berthier A, Sergent F et al. Sexual function in women before and after transvaginal mesh repair for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19(6): 763–772. doi: 10.1007/s00192-007-0521-7.

44. Bartuzi A, Futyma K, Kulik-Rechberger B et al. Transvaginal Prolift® mesh surgery due to advanced pelvic organ prolapse does not impair female sexual function: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165(2): 295–298. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.011.

45. Hoda MR, Wagner S, Greco F et al. Prospective follow-up of female sexual function after vaginal surgery for pelvic organ prolapse using transobturator mesh implants. *J Sex Med* 2011; 8(3): 914–922. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01959.x.

46. Čadková I, Huvar I. Vaginální rekonstrukce prolapsu pánevních orgánů: efekt, komplikace, vliv na močové a pohlavní funkce a kvalitu života ve dvouletém follow-up. Část III – komplikace gastrointestinální, muskuloskeletální, celkové, sexuální funkce a kvalita života. *Ceska Gynekol* 2018; 83(2): 250–256.

47. El Haddad R, Svabik K, Masata J et al. Women's quality of life and sexual function after transvaginal anterior repair with mesh insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167(1): 110–113. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.005.

48. Tvarozek S, Huser M, Dostalova M et al. Evaluating sexual function among women after recurrent pelvic organ prolapse transvaginal mesh repair. *J Obstet Gynaecol* 2022; 42(8): 3666–3671. doi: 10.1080/01443615.2022.2153023.

49. Antosh DD, Dieter AA, Balk EM et al. Sexual function after pelvic organ prolapse surgery: a systematic review comparing different approaches to pelvic floor repair. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(5): 475.e1–475.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.042.

50. Yeung E, Baessler K, Christmann-Schmid C et al. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 3(3): CD012079. doi: 10.1002/14651858.CD012079.pub2.

51. Rusavy Z, Kovarova V, Tvarozek S et al. A comprehensive evaluation of sexual life in women after laparoscopic sacrocolpopexy using PISQ-IR. *Int Urogynecology J* 2024; 35(4): 873–880. doi: 10.1007/s00192-024-05765-9.

52. Handa VL, Zyczynski HM, Brubaker L et al. Sexual function before and after sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 629.e1–629.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.016.

53. Najib B, Rusavy Z, Abdallah W et al. Impact of laparoscopic sacrocolpopexy (LSC) on sexual function in women with advanced stages of pelvic organ prolapse (POP): a five-year prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 284: 12–15. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.02.016.

54. Gupta P, Payne J, Killinger KA et al. Analysis of changes in sexual function in women undergoing pelvic organ prolapse repair with abdominal or vaginal approaches. *Int*

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Urogynecol J 2016; 27(12): 1919–1924. doi: 10.1007/s00192-016-3066-9.

55. Anglès-Acedo S, Ros-Cerro C, Escura-Sancho S et al. Sexual activity and function in women with advanced stages of pelvic organ prolapse, before and after laparoscopic or vaginal mesh surgery. Int Urogynecol J 2021; 32(5): 1157–1168. doi: 10.1007/s00192-020-04406-1.

56. Koroglu N, Aslan Cetin B, Akca A et al. A comparison of pelvic organ prolapse and sexual function after abdominal and laparoscopic hysterectomy. Ginekol Pol 2018; 89(10): 553–557. doi: 10.5603/GPa.2018.0094.

57. Kokanalı MK, Cavkaytar S, Aksakal O et al. McCall Culdoplasty vs. Sacrospinous Ligament

Fixation after vaginal hysterectomy: comparison of postoperative vaginal length and sexual function in postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 194: 218–222. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.023.

58. Anglès-Acedo S, Ros-Cerro C, Escura-Sancho S et al. Female sexuality before and after sacrocolpopexy or vaginal mesh: is vaginal length one of the key factors? Int Urogynecol J 2022; 33(1): 143–152. doi: 10.1007/s00192-021-04697-y.

ORCID autorů

S. Tvarožek 0000-0003-1047-6742

M. Szypulová 0000-0001-5458-2139

A. Šteflová 0000-0001-7902-423X

M. Huser 0000-0002-2482-4819

Z. Rušavý 0000-0001-7125-9819

Doručeno/Submitted: 6. 10. 2024

Přijato/Accepted: 19. 11. 2024

MUDr. Samuel Tvarožek

Gynekologicko-porodnická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

tvarozek.samuel@fnbrno.cz



Přípravek Saxenda® pomáhá dostat jídlo pod kontrolu^{1,2,3}

Pacienti, kteří užívali přípravek Saxenda® po dobu 1 roku a byli časnými respondéry*, zredukovali v průměru

-11,5%^{*}

tělesné hmotnosti^{1,2,4}

I Vy můžete pomoci svým pacientkám zbořit bariéry, které jim brání zhubnout⁵

Nabídněte jim přípravek Saxenda®

* Pacienti bez DM 2. typu v 56. týdnu. Průměrný úbytek hmotnosti v procentech (oproti výchozí hmotnosti) u časných respondérů. Časní respondéři byli pacienti, kteří po 16 týdnech léčby (4 týdny titrace a 12 týdnů na léčebné dávce 3 mg) dosáhli $\geq 5\%$ hmotnostního úbytku. Téměř 7 z 10 pacientů bylo časným respondérem.^{1,2,4}

Zkrácená informace o léčivém přípravku Saxenda® 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

Složení: 1 ml roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml. **Indikace:** Doplnková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy hmotnosti u dospělých pacientů s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo BMI ≥ 27 kg/m² až <30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbiditidy související s hmotností, např. s dysglykemií, hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoí. Dospívající (≥ 12 let): doplnková léčba ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou (BMI odpovídající ≥ 30 kg/m² u dospělých podle mezinárodních hraničních hodnot) a tělesnou hmotností nad 60 kg. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: počáteční dávka 0,6 mg jednou denně. Dávka má být zvýšena na 3,0 mg jednou denně v přírůstcích po 0,6 mg v nejméně jednotýdenních intervalech, aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost. Pokud není navýšení na vyšší dávku během dvou po sobě jdoucích týdnů dobře snášeno, zvažte ukončení léčby. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují. Dospívající (≥ 12 let až <18 let): je třeba použít podobný postup navýšování dávky jako u dospělých. Zmeškané dávky: pokud dojde k vynechání dávky do 12 hod od obvyklé doby podání, má si ji pacient aplikovat co nejdříve. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hod, pacient si nemá vynechanou dávku aplikovat a musí pokračovat v režimu podávání jednou denně další obvyklou dávkou. Pacient si nesmí vzít dávku navíc ani dávku zvýšit, aby vynechanou dávku nahradil. Přípravek Saxenda® je určen pouze pro subkutánní podání. Nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně. Podává se jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle. Aplikuje se injekčně do břicha, stehna nebo horní části paže. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu: Saxenda® se nemá používat v kombinaci s jinými agonisty GLP-1 receptoru. Při zahájení podávání přípravku Saxenda® zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagogu inzulínu (např. sulfonylurey), aby se snížilo riziko hypoglykemie. K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagogu inzulínu je nutné monitorování glykemie pacientem. *Místa vpichů mají být vždy obměňována, aby se snížilo riziko amyloidových depozit v místě vpichu. **Zvláštní skupiny pacientů:** Starší pacienti (≥ 65 let): z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené a použití u těchto pacientů se nedoporučuje. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda® není doporučen pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Saxenda® se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností. Pediatrická populace: U dospívajících ve věku od 12 let není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Saxenda® u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na liraglutid nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** *U pacientů, kterým byli podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezí nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku u důsledku opožděného vyprazdňování žaludku. U pacientů s onemocněním diabetes mellitus se nesmí Saxenda® používat jako náhrada za inzulín. U pacientů se závislostí na podáváním inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza. U pacientů ve věku 75 let nebo výše, léčených dalšími přípravky k úpravě hmotnosti, se sekundární obezitou při endokrinních onemocněních či při poruchách příjmu potravy nebo u pacientů léčených přípravky, které mohou způsobovat nárůst tělesné hmotnosti, s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater, s městnavým srdečním selháním třídy IV podle NYHA a se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou se použití nedoporučuje. Pankreatitida, cholelitiáza a cholelitiáza, onemocnění štítné žlázy, srdeční frekvence, dehydratace a hypoglykemie viz SPC. Pediatrická populace: U dospívajících (≥ 12 let) léčených liraglutidem byly hlášeny epizody klinicky významné hypoglykemie. Pacienti mají být informováni o charakteristických příznacích hypoglykemie a příslušných opatřeních. **Významné interakce:** malé zpoždění ve vyprazdňování žaludku při používání liraglutidu může ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Saxenda® se nesmí mísit s jinými injekčními přípravky (např. inzulíny). Warfarin a další deriváty kumarinu, paracetamol, atorvastatin, griseofulvin, digoxin, lisinopril a perorální antikoncepční přípravky viz SPC. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Těhotenství a kojení:** liraglutid se nemá v těhotenství a během kojení užívat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, má být léčba liraglutidem přerušena. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy (velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, zácpa; méně časté: pankreatitida, zpožděné vyprazdňování žaludku). Další nežádoucí účinky: bolest hlavy, vyrážka, *intestinální obstrukce, kožní amyloidóza. Více viz SPC. **Předávkování:** Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, těžké zvracení a těžkou hypoglykemie. **Balení:** zásobní vložka obsažená v jednorázovém předplněném vícedávkovém peru. Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a lze jej použít k aplikaci dávky 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg. Velikost balení 3 předplněná pera. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním použití 1 měsíc. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu. Po prvním použití uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzavřené pero, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Způsob výdeje:** výdej vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 23. března 2015. **Datum revize textu:** 11/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/11/15/992/002. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

CC25SX00015

Reference: 1. SPC přípravku Saxenda®. 2. Pi-Sunyer X et al. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):11-22. 3. Van Can J et al. Int J Obes (Lond). 2014 Jun;38(6):784-93. 4. Fujioka K et al. Obesity (Silver Spring). 2016 Nov;24(11):2278-2288. 5. Caterson ID et al. Diabetes Obes Metab. 2019 Aug;21(8):1914-1924.

Diagnostika a léčba peripartálního krvácení, konsenzus mezioborové pracovní skupiny modifikovanou metodou ACCORD

Diagnosis and treatment of peripartum haemorrhage, consensus of the interdisciplinary working group by the modified ACCORD method

Editoři: V. Černý⁷⁻¹³, A. Pařízek²³

Autorský tým: J. Bláha¹, J. Blatný²⁻⁶, V. Černý⁷⁻¹³, P. Dulíček¹⁴, J. Gumulec¹⁵, P. Janků^{16,17}, M. Kacerovský¹⁸, P. Křepelka^{19,20}, M. Lubušský²¹, J. Mannová²², A. Pařízek²³, D. Seidlová^{2,24}, O. Šimetka²⁵, P. Štourač^{2,26,27}

Autoři jsou uváděni v abecedním pořadí, podíl jednotlivých autorů je uveden na konci práce.

¹ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

² Lékařská fakulta, MU, Brno

³ Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno

⁴ Katedra pediatrie, IPVZ Praha

⁵ Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Bory Bratislava, Slovenská republika

⁶ Klinika dětské onkologie a hematologie, NÚDCH Bratislava, Slovenská republika

⁷ Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice a Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁸ Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, ÚZIS ČR, Praha

⁹ Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV Praha

¹⁰ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

¹¹ Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University Halifax, Canada

¹² Ústav klinických oborů a biomedicíny, TU v Liberci

¹³ Fakulta sociálních věd a zdravotnictví, Univerzita Filozofa Konštantína Filozofa v Nitře, Slovenská republika

¹⁴ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

¹⁵ Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

¹⁶ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

¹⁷ Ústav zdravotnických studií, Lékařská fakulta, MU, Brno

¹⁸ Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové

¹⁹ Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²⁰ 3. LF UK, Praha

²¹ Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

²² Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

²³ Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

²⁴ II. anesteziologicko-resuscitační oddělení, FN Brno

²⁵ Gynekologicko-porodnická klinika LF OU a FN Ostrava

²⁶ Klinika dětské anesteziologie a resuscitace FN Brno

²⁷ Ústav simulační medicíny, Lékařská fakulta, MU, Brno

Souhrn doporučení

Preventivní opatření a postupy

Doporučujeme, aby v průběhu porodu u žen s rizikovými faktory pro PPH byla sledována krevní ztráta s využitím kalibrovaných kolektorů krve nebo jejich ekvivalentů.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme, aby ženy se závažnými rizikovými faktory pro PŽOK (např. placenta accreta spectrum nebo hematologické poruchy vyžadující konziliární hematologickou péči) rodily v perinatologickém centru intenzivní péče nebo v perinatologickém centru intermediární péče.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme u pacientek s vysokým rizikem PŽOK v přiměřeném časovém předstihu před porodem formulování plánu péče za účasti multidisciplinárního týmu.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme léčbu anemie antepartálně. Těhotným ženám by měly být podávány preparáty železa, pokud hladina hemoglobinu klesne v I. trimestru < 110 g/l nebo < 105 g/l ve 28. týdnu těhotenství.

(Dobrá klinická praxe)

Navrhujeme zvážit parenterální podání železa u žen se sideropenickou anemií, nereagující na suplementaci železa perorální cestou. Příčina anemie by měla být zjištěna co nejdříve po ukončení těhotenství.

(Slabé doporučení)

Pokud se dítě dobře adaptuje, nedoporučujeme dřívější podvaz pupečnicku než za 1 min.

(Silné doporučení)

Doporučujeme pro snížení rizika rozvoje PPH a PŽOK u všech vaginálních porodů profylaktické podání uterotonik ve III. době porodní po porodu dítěte a po podvazu pupečnicku. Lékem první volby je oxytocin.

(Silné doporučení)

Pokud nebyla aktivně vedena III. doba porodní, navrhujeme pro zkrácení trvání III. doby porodní a pro snížení krevní ztráty u vaginálního porodu zvážit provedení masáže dělohy a řízenou trakci za pupečnick, provádí-li ji kvalifikovaná osoba.

(Slabé doporučení)

Doporučujeme podání uterotonik k prevenci rozvoje PPH u žen po vybavení dítěte císařským řezem a po podvazu pupečnicku.

(Silné doporučení)

Navrhujeme zvážit u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podání carbetocinu.

(Slabé doporučení)

Doporučujeme u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podstupujících císařský řez jednorázové podání kyseliny tranexamové (TXA). Klinická poznámka: Použití TXA před provedením císařského řezu není explicitně uvedeno v SPC přípravku. Recentní metaanalýza uvádí nejčastější dávkování 1 g i.v.

(Silné doporučení)

Organizace poskytování péče

Doporučujeme, aby každé zdravotnické zařízení, kde je gynekologicko-porodnické pracoviště, mělo pro situace PŽOK vypracováno řízený dokument definující organizační a odborný postup.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme, aby řízený dokument (tj. krizový plán) jednoznačně vymezoval organizační a odborné role jednotlivých členů krizového týmu při vzniku PŽOK (nelékařský personál, porodník, anesteziolog, hematolog apod.) a definoval minimální rozsah vybavení pracoviště pro zajištění péče o pacientky s PŽOK.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme pravidelný simulační trénink krizové situace PŽOK celým krizovým týmem s následným debriefinkem nebo jeho formalizovaným ekvivalentem.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme na každém pracovišti definování indikátorů kvality diagnostiky a léčby PŽOK a jejich formalizované vyhodnocování v pravidelných intervalech, nejméně jednou ročně.

(Dobrá klinická praxe)

Diagnostický a léčebný postup při PŽOK

Při nálezů hypotonie nebo atonie dělohy doporučujeme používat strukturovaný stupňovitý postup.

(Dobrá klinická praxe)

Na pracovištích s dostupností endovaskulárních intervencí navrhujeme u stavů PŽOK z důvodu hypotonie nebo atonie dělohy zvážit preferenční využití radiologických intervenčních metod (selektivní embolizace pánevních tepen), pokud to aktuální klinický kontext umožňuje.

(Slabé doporučení)

U všech stavů rozvoje PPH doporučujeme provedení tzv. předtransfuzního vyšetření. Pro posouzení aktuálního stavu koagulace jsou (kromě standardních laboratorních vyšetření) preferovány metody tzv. point-of-care-testing, zejména viskoelastické metody.

(Dobrá klinická praxe)

Každé porodnické pracoviště by mělo mít ve spolupráci s transfuzním oddělením a ústavní lékárnou trvale dostatečnou zásobu transfuzních přípravků a krevních derivátů pro jejich bezprostřední dostupnost v režimu 24/7. Doporučujeme u stavů rozvoje PŽOK zajistit iniciálně dostupnost čtyř transfuzních jednotek plazmy (preferována je tzv. solvent/detergent ošetřená plazma), čtyř transfuzních jednotek erytrocytů a 6 g fibrinogenu. Za minimální zásobu fibrinogenu považujeme 8 g fibrinogenu a dostupnost dalších 8 g do 1 hod.

(Dobrá klinická praxe)

Doporučujeme u všech pacientek s PPH zahájit okamžitou tekutinovou resuscitaci. Pro zahájení tekutinové resuscitace doporučujeme použití balancovaných roztoků krystaloidů.

(Silné doporučení)

Navrhujeme zvážit použití syntetických koloidních roztoků s obsahem želatiny při nedosažení nebo nedosahování hemodynamických cílů tekutinové resuscitace použitím krystaloidních roztoků a při trvalé potřebě tekutin.

(Slabé doporučení)

Do doby dosažení kontroly zdroje krvácení doporučujeme u pacientek s PŽOK usilovat o dosažení hodnoty systolického krevního tlaku v pásmu 80–90 mmHg.

(Silné doporučení)

Doporučujeme u PŽOK použít vazopresory co nejdříve při nemožnosti dosažení cílových hodnot arteriálního krevního tlaku probíhající tekutinovou resuscitací.

(Silné doporučení)

V diagnostice a léčbě koagulopatie u PŽOK nereagujícího na standardní léčebné postupy doporučujeme spolupráci s hematologem.

(Dobrá klinická praxe)

K identifikaci typu koagulační poruchy u PŽOK, k její monitoraci a pro cílenou léčbu poruchy hemostázy doporučujeme kromě výše uvedených skupinových laboratorních vyšetření (minimálně KO, aPTT, fibrinogen) používat i viskoelastické metody (ROTEM, TEG).

(Silné doporučení)

K dosažení/obnovení účinnosti endogenních hemostatických mechanismů a léčebných postupů podpory koagulace doporučujeme maximální možnou korekci hypotermie, acidózy a hladiny ionizovaného kalcia.

(Silné doporučení)

Doporučujeme časně zahájení všech dostupných postupů k prevenci hypotermie a udržení nebo dosažení normotermie.

(Silné doporučení)

Doporučujeme monitorovat a udržovat hladinu ionizovaného kalcia v normálním referenčním rozmezí při podávání transfuzních přípravků. Ke korekci by měl být přednostně podáván chlorid vápenatý.

(Silné doporučení)

Substituci fibrinogenu doporučujeme u pacientek s PPH při poklesu jeho hladiny < 2 g/l a/nebo při nálezu jeho funkčního deficitu zjištěném viskoelastickými metodami a/nebo při odůvodněném klinickém předpokladu deficitu fibrinogenu i bez znalosti jeho hladin. Jako úvodní dávku u PŽOK doporučujeme podání minimálně 4 g fibrinogenu.

(Silné doporučení)

Doporučujeme podat kyselinu tranexamovou (TXA) v úvodní dávce 1 g i.v. co nejdříve po vzniku PŽOK. Identická dávka může být opakována (nejdříve po 30 min), pokud krvácení pokračuje a je-li současně prokázána hyperfibrinolýza a/nebo je-li v aktuálním klinickém kontextu hyperfibrinolýza vysoce pravděpodobná.

(Silné doporučení)

Po dosažení kontroly krvácení další podání TXA u pacientek s PŽOK nedoporučujeme.

(Silné doporučení)

Doporučujeme podání plazmy v dávce 15–20 ml/kg u stavů PPH, kde je předpoklad koagulopatie jiné etiologie, než je nedostatek fibrinogenu a/nebo jsou přítomny abnormální výsledky koagulačních vyšetření, a kdy jejich výsledky neumožní identifikovat spolehlivě převažující mechanismus koagulační poruchy a její cílenou korekci.

(Silné doporučení)

Doporučujeme podání faktorů protrombinového komplexu (PCC) u pacientek s PŽOK, kde je laboratorně prokázán deficit faktorů v PCC obsažených. Rutinní podávání PCC u pacientek s PŽOK nedoporučujeme.

(Silné doporučení)

Navrhujeme zvážit podání rFVIIa v době před rozhodnutím o endovaskulární nebo chirurgické intervenci.

(Slabé doporučení)

Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání erytrocytárních transfuzních přípravků k dosažení cílové hodnoty hemoglobinu v pásmu 70–80 g/l.

(Silné doporučení)

Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání trombocytů k dosažení cílové hodnoty minimálně $50 \times 10^9/l$ a/nebo při předpokladu či průkazu poruchy jejich funkce.

(Silné doporučení)

Nedoporučujeme rutinní měření hladin antitrombinu III u pacientek s PŽOK.

(Silné doporučení)

Nedoporučujeme rutinní substituci antitrombinu III u pacientek s PŽOK.

(Silné doporučení)

Doporučujeme zahájit farmakologickou profylaxi trombembolické nemoci co nejdříve po dosažení kontroly zdroje PPH. Mechanickou tromboprofylaxi (intermitentní pneumatická komprese anebo elastické punčochy) doporučujeme zahájit neprodleně, jakmile to klinický stav dovolí.

(Silné doporučení)

Klíčová slova: peripartální krvácení – tlakové a podlatkové nitroděložní prostředky – hemostatické nitroděložní prostředky – rekombinantní faktor VIIa – viskoelastické metody – profylaxe uterotoniky – krizový management – prevence krvácení – simulační medicína

Summary of recommendations

Preventive measures and procedures

We recommend monitoring of blood loss in women with risk factors for PPH during labor using calibrated blood collectors or their equivalents.
(Good Clinical Practice)

We recommend that women with significant risk factors for PPH (e.g., placenta accreta spectrum or hematologic disorders requiring consultative hematologic care) deliver in a perinatal intensive care center or perinatal intermediate care center.

(Good Clinical Practice)

We recommend formulating a plan of care in collaboration with a multidisciplinary team at a reasonable time prior to delivery for patients at high risk of PPH.

(Good Clinical Practice)

We recommend treating anemia antepartally. Pregnant women should be given iron supplements if the haemoglobin level falls to < 110 g/L in the 1st trimester or < 105 g/L at 28 weeks of pregnancy.

(Good Clinical Practice)

We suggest considering parenteral iron administration in women with sideropenic anemia unresponsive to oral iron supplementation. The cause of anemia should be identified as soon as possible after termination of pregnancy.

(Weak recommendation)

If the baby adapts well, we do not recommend cord ligation in less than 1 min.

(Strong recommendation)

In all vaginal deliveries, we recommend prophylactic administration of uterotonics in the third postpartum period after the delivery of the baby and cord ligation to reduce the risk of PPH. The first-choice drug is oxytocin.

(Strong recommendation)

If the third stage of labor has not been actively managed, we suggest that uterine massage and controlled umbilical cord traction be considered to shorten the duration of the third stage of labor and to reduce blood loss during vaginal delivery, if performed by a qualified healthcare professional.

(Weak recommendation)

We recommend the administration of uterotonics to prevent the development of PPH in women after the delivery of a child by caesarean section and umbilical cord ligation.

(Strong recommendation)

We suggest considering carbetocin administration in women at increased risk of PPH.

(Weak recommendation)

We recommend a single-dose administration of tranexamic acid (TXA) in women at increased risk of PPH undergoing a caesarean section. Clinical note: The use of TXA prior to the caesarean section is not explicitly stated in the product's SPC. A recent meta-analysis states the most common dosage to be 1 g i.v.

(Strong recommendation)

Organization of care

We recommend that every health care facility with an OB/GYN unit should have the PPH management protocol (guided document is not specific or really used at all, I am not sure if my suggestion is sufficient) defining the organizational and professional procedure for PPH situations.

(Good Clinical Practice)

We recommend that the PPH management protocol (i.e. the crisis action plan) should clearly define the organizational and professional roles of the individual members of the crisis team in the event of PPH (non-medical staff), obstetrician, anesthetist, hematologist, etc.) and define the minimum scope of equipment for the care of patients with PPH.

(Good Clinical Practice)

We recommend regular simulation training of PPH crisis by the entire crisis team with a subsequent debriefing or its formalized equivalent.

(Good Clinical Practice)

We recommend defining quality indicators for the diagnosis and treatment of PPH and their formalized evaluation at regular intervals, at least once a year.

(Good Clinical Practice)

Diagnostic and treatment procedure at PPH

When hypotonia or atony of the uterus is found, we recommend using a structured procedure.

(Good Clinical Practice)

At departments with an option of endovascular interventions, we suggest considering the preferential use of radiological interventional methods (selective pelvic artery embolization) in cases of PPH due to uterine hypotonia or atony, if the current clinical context allows it.

(Weak recommendation)

For all stages of PPH development, we recommend a pre-transfusion examination. In addition to standard laboratory tests, point-of-care-testing methods, especially viscoelastic methods, are preferred to assess the current coagulation status.

(Good Clinical Practice)

Each obstetric unit should ensure a sufficient stock of blood products and blood derivatives for their immediate availability 24/7 in collaboration with the transfusion department and the inpatient pharmacy. In case of PPH development, we recommend securing initial availability of 4 units of plasma (solvent/detergent-treated plasma is preferred), 4 units of erythrocytes and 6 g of fibrinogen. We consider 8 g to be a minimum supply of fibrinogen and additional 8 g should be available within 1 h.

(Good Clinical Practice)

We recommend the initiation of immediate fluid resuscitation in all patients with PPH. We recommend the use of balanced crystalloid solutions to initiate fluid resuscitation.

(Strong recommendation)

We propose considering the use of synthetic colloid solutions containing gelatin when hemodynamic goals of fluid resuscitation have not been achieved or are not being achieved using crystalloid solutions and when a fluid deficit persists.

(Weak recommendation)

Until the source of bleeding is controlled, we recommend aiming for a systolic blood pressure in a range of 80–90 mmHg in patients with PPH.

(Strong recommendation)

We recommend the use of vasopressors as soon as possible in PPH when target arterial blood pressure values cannot be reached by ongoing fluid resuscitation.

(Strong recommendation)

We recommend cooperation with a hematologist in the diagnosis and treatment of coagulopathy in PPH unresponsive to standard therapies.

(Good Clinical Practice)

In addition to the above-mentioned panel laboratory tests (at least KO, aPTT, fibrinogen), we also recommend using viscoelastic methods (ROTEM, TEG) to identify the type of coagulation disorder in PPH, to monitor it and for targeted treatment of hemostasis disorders.

(Strong recommendation)

To achieve/restore the efficacy of endogenous hemostatic mechanisms and coagulation support therapies, we recommend the maximum possible correction of hypothermia, acidosis and ionized calcium levels.

(Strong recommendation)

Early initiation of all available procedures to prevent hypothermia and maintain or achieve normothermia is recommended.

(Strong recommendation)

It is recommended monitoring and maintaining ionized calcium levels within the normal range when administering transfusion products. Preferably, calcium chloride should be administered for correction.

(Strong recommendation)

Fibrinogen replacement is recommended in patients with PPH when fibrinogen levels fall to < 2 g/L and/or when there is a functional fibrinogen deficiency detected by viscoelastic methods and/or when there is a reasonable clinical assumption of fibrinogen deficiency even without knowledge of fibrinogen levels. We recommend a minimum of 4 g of fibrinogen as an initial dose in PPH.

(Strong recommendation)

It is recommended to administer tranexamic acid (TXA) at an initial dose of 1 g i.v. as soon as possible after the onset of PPH. An identical dose may be repeated (after 30 min at the earliest) if bleeding continues and if hyperfibrinolysis is demonstrated and/or if hyperfibrinolysis is highly likely in the current clinical context.

(Strong recommendation)

We do not recommend further administration of TXA in patients with PPH after bleeding control has been achieved.

(Strong recommendation)

We recommend administration of plasma at a dose of 15–20 mL/kg in PPH conditions where coagulopathy of a different etiology than fibrinogen deficiency is suspected and/or abnormal coagulation test results are present, and where the results do not reliably identify the predominant mechanism of the coagulation disorder and its targeted correction.

(Strong recommendation)

We recommend the administration of prothrombin complex factors (PCC) in patients with PPH where there is a laboratory evidence of a deficiency of PCC factors. We do not recommend routine administration of PCC in patients with PPH.

(Strong recommendation)

We suggest considering administration of rFVIIa before making a decision on an endovascular or a surgical intervention.

(Weak recommendation)

In patients with PPH, we recommend administration of erythrocyte blood products to achieve a target hemoglobin value in the range 70–80 g/L.

(Strong recommendation)

In patients with PPH, we recommend platelet administration to achieve a target value of at least $50 \times 10^9/L$ and/or when platelet function impairment is suspected or demonstrated.

(Strong recommendation)

We do not recommend routine measurement of antithrombin III levels in patients with PPH.
(Strong recommendation)

We do not recommend routine antithrombin III replacement in patients with PPH.
(Strong recommendation)

We recommend initiating pharmacological prophylaxis for thromboembolic disease as soon as possible after control of the source of PPH is achieved. We recommend initiating mechanical thromboprophylaxis (intermittent pneumatic compression or elastic stockings) as soon as the clinical condition permits.
(Strong recommendation)

Key words: peripartum hemorrhage – pressure and subpressure intrauterine devices – hemostatic intrauterine devices – recombinant factor VIIa – viscoelastic methods – uterotonic prophylaxis – crisis management – hemorrhage prevention – simulation medicine

Úvod

V předloženém textu jsou aktualizována doporučení z roku 2018 pro diagnostický a léčebný postup u stavů krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem se zaměřením na tzv. peripartální krvácení (dále jako PPH) [1]. Aktualizace byla iniciována editory doporučení z roku 2018. Důvodem aktualizace byl rozvoj odborného poznání v problematice PPH od roku 2018. Doporučený postup je určen primárně pro lékařské a nelékařské zdravotnické pracovníky, kteří se ve své klinické praxi přímo, či nepřímo podílejí na péči o pacientky, kde k rozvoji krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem může dojít.

Metody

Registrace projektu

Projekt nebyl před jeho zahájením registrován.

Výběr členů mezioborové pracovní skupiny a oponentů

Text doporučeného postupu diagnostiky a léčby peripartálního krvácení byl vypracován panelem expertů – mezioborovou pracovní skupinou (PS), do níž byli její členové nominováni výbory odborných společností (OS), jichž se problematika stavů krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem nejvíce týká:

- Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP (ČGPS)

- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP (ČSARIM)
- Česká společnost pro trombozu a hemostázu ČLS JEP (ČSTH)
- Česká hematologická společnost ČLS JEP (ČHS)

Prostřednictvím elektronické pošty byli osloveni předsedové uvedených OS se žádostí o nominaci 2–4 odborníků do mezioborové PS pro připravovanou aktualizaci doporučení za danou OS. Výběr oponentů byl v gesci editorů, oponenti byli vybráni před zahájením práce na dokumentu, kritérii pro výběr oponentů byly jejich odborná integrita, dlouholetá expertiza a klinická zkušenost v předmětné problematice, míra reputace v odborné komunitě a předpoklad nezávislosti oponentury textu doporučeného postupu.

Složení mezioborové pracovní skupiny (abecedně, v závorce uvedeny iniciály):

- doc. MUDr. Bláha Jan, Ph.D., MHA, LLM (BJ)
- doc. MUDr. Blatný Jan, Ph.D. (BLJ)
- prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC (ČV)
- prof. MUDr. Dulíček Petr, Ph.D. (DP)
- MUDr. Gumulec Jaromír (GJ)
- MUDr. Janků Petr, Ph.D. (JP)
- MUDr. Křepelka Petr, Ph.D. (KP)

- prof. MUDr. Ľubušký Marek, Ph.D., MHA (LM)
- MUDr. Mannová Jitka, Ph.D. (MJ)
- prof. MUDr. Pařízek Antonín, CSc. (PA)
- MUDr. Seidlová Dagmar, Ph.D. (SD)
- prof. MUDr. Štourač Petr, Ph.D., FESAIC, MBA (ŠP)

Oponenti:

- prof. MUDr. Kacerovský Marian, Ph.D. (KM)
 - MUDr. Salaj Peter (SP)
- Z důvodu nezařazení zaslaných připomínek do finální verze textu požádal SP o odstranění svého jména z autorského kolektivu.*
- doc. MUDr. Šimětka Ondřej, Ph.D., MBA (ŠO)

Participující OS (abecedně, v závorce uvedení delegovaní zástupci za danou OS):

- Česká gynekologická a porodnická společnost (JP, KP, LM, PA)
- Česká hematologická společnost (BLJ, DP, GJ)
- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (BJ, ČV, MJ, SD, ŠP)
- Česká společnost pro trombozu a hemostázu (GJ, BJ, BLJ)

Proces tvorby doporučení a dosažení konsenzu

Pracovní skupina neměla prostředky zpracovávat komplexní systematický

přehled literatury k předmětné problematice. Vyhledávací strategie nebyla detailně definována, primární vyhledávací databázi byla databáze PubMed, klíčová slova nebyla předem jednotně určena.

Členové PS obdrželi elektronicky pokyny k přípravě podkladů pro text doporučení. Každému z členů PS byla přidělena vymezená část problematiky a s ní spojené úkoly:

- a) posoudit text jednotlivých doporučení z předchozí verze a navrhnout jednu ze tří možností (zachování doporučení beze změny – odstranění doporučení – modifikace doporučení v závislosti na dostupných důkazech);
- b) připravit ke každému doporučení maximálně pět klíčových referencí s důkazy pro formulaci daného doporučení, preferovány byly zdroje ve formátu „doporučení (využívající metodiku typu GRADE nebo její ekvivalent), nebo „systematický přehled“, nebo „randomizovaná klinická studie“.

Pro stanoviska PS v rámci jednotlivých domén organizačního, diagnostického nebo léčebného postupu byla použita terminologie:

- doporučení:
 - doporučujeme/nedoporučujeme (ekvivalent „silného“ doporučení),
 - navrhuje/zvažuje (ekvivalent „slabého“ doporučení),
- prohlášení o dobré klinické praxi (GPS = good practice statement).

K formulování jednotlivých stanovisek a doporučení byla použita modifikovaná metodika ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document) [2]. Stratifikace doporučení na „silné“ nebo „slabé“ bylo provedeno na základě formulované síly důkazů ve vyhledaných zdrojových materiálech a názoru členů PS [3].

Vyjádření členů PS k jednotlivým stanoviskům probíhalo modifikovanou metodou Delphi. Ke kvantifikaci míry souhlasu, nebo nesouhlasu s navrženým stanoviskem byla použita škála

1–9 (7–9 = silný souhlas, 5–6 = slabý souhlas, 1–4 = nesouhlas). K přijetí každého jednotlivého stanoviska ve formátu doporučení nebo GPS bylo nutno získat minimálně u dvou třetin členů PS tzv. silný souhlas. Pokud výsledky hlasování nenaplnily kritéria pro silný souhlas, text stanoviska byl na základě související odborné diskuze a alternativních návrhů upraven a bylo přistoupeno k dalšímu kolu hlasování. Oponenti se hlasování neúčastnili.

Statistické zpracování

Číselné hodnoty hlasování členů pracovní skupiny k jednotlivým stanoviskům byly vyhodnoceny metodami deskriptivní statistiky (GraphPad Prism version 10.0.0 for macOS, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com) a jsou prezentovány jako medián a mezikvartilové rozpětí (IQR).

Výsledky Epidemiologie

Krvácení v souvislosti s těhotenstvím a/nebo porodem stále představuje jednu z hlavních příčin mateřských úmrtí nejen v rozvojových, ale i hospodářsky rozvinutých zemích světa. I v České republice (ČR) zaujímá čelní místo v příčinách přímých (specifických) mateřských úmrtí. Každoročně je v ČR provedeno přibližně 80 peripartálních hysterektomií a lze odhadnout, že až 90 % z nich je provedeno z indikace PŽOK na podkladě primární atonie děložní nebo atonie děložní spojené s myomatózní dělohou nebo z důvodu krvácení způsobeného poruchou uložení nebo ukotvení placenty [4,5].

Definice

Definice PPH je různá [6], pro potřeby tohoto doporučení je definována jako ztráta ≥ 500 ml krve během porodu a 24 hod po něm. Podle odhadu velikosti krevní ztráty klasifikujeme PPH následovně:

- „méně závažná“ krevní ztráta ($< 1\,000$ ml);

- „závažná“ krevní ztráta ($> 1\,000$ ml);
- „peripartální život ohrožující krvácení“ (dále jako PŽOK) je definováno jako rychle narůstající krevní ztráta, která je klinicky odhadnuta $> 1\,500$ ml nebo jakákoli krevní ztráta spojená s rozvojem klinických nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze, resp. šoku.

Klinická poznámka: V průběhu těhotenství u ženy fyziologicky narůstá objem krve, kdy na konci těhotenství činí nárůst až 40 % původního objemu. Počínající příznaky hemoragického šoku jsou proto v těhotenství méně vyjádřeny. Tachykardie a tachypnoe spolu s mírným poklesem krevního tlaku se objevuje u krevní ztráty mezi 1 000 a 1 500 ml. Pokles systolického krevního tlaku (STK) < 80 mmHg, tachykardie, tachypnoe a změny vědomí se objevují obvykle při krevních ztrátách $> 1\,500$ ml. V prvních hodinách krvácení nemusí být přítomen pokles hladiny hemoglobinu. Zvláště tam, kde je porodnické krvácení skryté (např. krvácení do oblasti retroperitonea), by měl porodník myslet na možnost rozvoje PPH (kromě abnormalit krevního tlaku a tepové frekvence) i při nálezů jinak nevysvětlitelného zvýšení počtu leukocytů.

Odhad velikosti krevní ztráty je považován za nespolehlivý ukazatel závažnosti klinického stavu a je spojen jak s nadhodnocením, tak podhodnocením reálné krevní ztráty [6,7]. Závažnost klinického stavu musí být posuzována zejména na základě vyhodnocení dynamiky krvácení, aktuálního stavu fyziologických funkcí a přítomnosti známek tkáňové hypoperfuze spíše než odhadovanou velikostí krevní ztráty.

Doporučení

Doména I: Preventivní opatření a postupy

Rizikové faktory a příčiny

Přestože pacientky s PPH nemusí mít přítomny žádné rizikové faktory, řada studií definovala rizikové faktory existující již prenatálně i rizikové faktory, které se objevují během porodu. PPH vzniká při

Tab. 1. Peripartální krvácení – rizikové faktory (4T).

Tab. 1. Peripartum bleeding – risk factors (4T).

	Etiologie	Rizikové faktory
Hypotonie/atonie dělohy – poruchy retrakce myometria (Tonus)	nadměrně rozepjatá děloha	<ul style="list-style-type: none"> • polyhydramnion • vícečetné těhotenství • makrosomie plodu
	„vyčerpání“ myometria	<ul style="list-style-type: none"> • překotný porod • protražovaný porod • multiparita
	intraamniální infekce	<ul style="list-style-type: none"> • febrilie • dlouhodobý odtok plodové vody
	funkční či anatomické změny inverze dělohy	<ul style="list-style-type: none"> • uterus myomatosus • placenta praevia • anomálie dělohy
Zadržení zbytků plodového vejce (Tkáň)	zadržené plodové obaly abnormality placenty placenta accreta spectrum (PAS) zadržný kotyledon nebo přídavná placenta	<ul style="list-style-type: none"> • pochybnosti o celistvosti placenty/obalů • předchozí operace na děloze • multiparita • abnormality placenty při vyšetření ultrazvukem
	zadržaná krevní koagula	<ul style="list-style-type: none"> • hypotonie/atonie dělohy
Porodní poranění (Trauma)	lacerace hrdla dělohy, pochvy, perinea	<ul style="list-style-type: none"> • překotný porod • operační porod
	ruptura/lacerace hysterotomie u císařského řezu	<ul style="list-style-type: none"> • malprezentace plodu • plod hluboce vstoupil do pánve
	ruptura dělohy	<ul style="list-style-type: none"> • předchozí operace na děloze
	inverze dělohy	<ul style="list-style-type: none"> • multiparita • placenta adherens/accreta
Poruchy krevní srážlivosti (Trombin)	vrozené poruchy: • hemofilie A, B • von Willebrandova choroba • vrozený deficit jiného faktoru	<ul style="list-style-type: none"> • vrozené poruchy koagulace v anamnéze • jaterní onemocnění
	získané poruchy: • idiopatická trombocytopenická purpura • trombocytopenie při preeklampsii	<ul style="list-style-type: none"> • tvorba hematomů, petechií • hypertenze • nitroděložní úmrtí plodu
	diseminovaná intravaskulární koagulace: • preeklampsie • mrtvý plod • závažná infekce • abrupce placenty • embolie plodovou vodou	<ul style="list-style-type: none"> • febrilie, leukocytóza • krvácení před porodem • náhlý kolapsový stav
	terapeutická antikoagulace	<ul style="list-style-type: none"> • trombembolická nemoc v anamnéze

poruše alespoň jednoho ze čtyř procesů označovaných jako 4T (tonus – trauma – tkáň – trombin). Rizikové faktory zohledňující 4T jsou uvedeny v tab. 1. Peripartální krvácení různého stupně vzniká převážně v souvislosti s primárně nechirurgickými příčinami (v 80 % jde o hypo-

tonii/atonii dělohy), v menší míře je pak způsobeno chirurgickými příčinami (poruchy odlučování placenty, porodnická poranění). Výchozím krokem prevence PPH je identifikace rizikových faktorů asociovaných s rozvojem PŽOK. Preventivní postupy se provádějí antepartálně

i intrapartálně, jejich cílem je zabránit ztrátě fertility nebo smrti v souvislosti s PŽOK [7].

Stanovisko 1 (GPS)

Doporučujeme, aby v průběhu porodu u žen s rizikovými faktory pro PPH byla sledována krevní ztráta s využitím kalibrovaných kolektorů krve nebo jejich ekvivalentů.

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (8,25–9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 2 (GPS)

Doporučujeme, aby ženy se závažnými rizikovými faktory pro PŽOK (např. placenta accreta spectrum nebo hematologické poruchy vyžadující konziliární hematologickou péči) rodily v perinatologickém centru intenzivní péče nebo v perinatologickém centru intermediární péče.

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 3 (GPS)

Doporučujeme u pacientek s vysokým rizikem PŽOK v přiměřeném časovém předstihu před porodem formulování plánu péče za účasti multidisciplinárního týmu.

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 4 (GPS)

Doporučujeme léčbu anemie antepartálně. Těhotným ženám by měly být podávány preparáty železa, pokud hladina hemoglobinu klesne v I. trimestru < 110 g/l nebo < 105 g/l ve 28. týdnu těhotenství [8].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (8,25–9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 5 (slabé doporučení)

Navrhujeme zvážit parenterální podání železa u žen se sideropenickou anémií, nereagující na suplementaci železa perorální cestou. Příčina anémie by měla být zjištěna co nejdříve po ukončení těhotenství [9].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (8–9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 6 (silné doporučení)

Pokud se dítě dobře adaptuje, nedoporučujeme dřívější podvaz pupečníku než za 1 min [10,11].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 7 (silné doporučení)

Doporučujeme pro snížení rizika rozvoje PPH a PŽOK u všech vaginálních porodů profylaktické podání uterotonik ve III. době porodní po porodu dítěte a po podvazu pupečníku. Lékem první volby je oxytocin.

Klinická poznámka: Dávkování oxytocinu je podle SPC [12–19].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 8 (slabé doporučení)

Pokud nebyla aktivně vedena III. doba porodní, navrhujeme pro zkrácení trvání III. doby porodní a pro snížení krevní ztráty u vaginálního porodu zvážit provedení masáže dělohy a řízenou trakci za pupečník, provádí-li ji kvalifikovaná osoba [20,21].

Hlasování členů pracovní skupiny:
7 (6–9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 9 (silné doporučení)

Doporučujeme podání uterotonik k prevenci rozvoje PPH u žen po vybavení dítěte císařským řezem a po podvazu pupečníku [22].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 10 (slabé doporučení)

Navrhujeme zvážit u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podání carbetocinu.

Klinická poznámka: Dávkování carbetocinu je podle SPC [23].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (8–9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 11 (silné doporučení)

Doporučujeme u žen se zvýšeným rizikem PŽOK podstupujících císařský řez jednorázové podání kyseliny tranexamové (TXA).

Klinická poznámka: Použití TXA před provedením císařského řezu není explicitně uvedeno v SPC přípravku. Recentní metaanalýza uvádí nejčastější dávkování 1 g i.v. [24,25].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Doména II: Organizace poskytování péče

Aktivace a rozsah organizačních opatření by měly reflektovat dynamiku krvácení, aktuální klinický stav a odhad velikosti aktuální krevní ztráty:

- méně závažná krevní ztráta = je přivolán lékař porodník;
- závažná krevní ztráta = je přivolán i lékař anesteziolog;
- peripartální život ohrožující krvácení = je aktivován multidisciplinární krizový tým a plán.

Stanovisko 12 (GPS)

Doporučujeme, aby každé zdravotnické zařízení, kde je gynekologicko-porodnické pracoviště, mělo pro situace PŽOK vypracováno řízený dokument definující organizační a odborný postup.

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 13 (GPS)

Doporučujeme, aby řízený dokument (tj. krizový plán) jednoznačně vymezoval organizační a odborné role jednotlivých členů krizového týmu při vzniku PŽOK (nelékařský personál, porodník, anesteziolog, hematolog apod.) a definoval minimální rozsah vybavení pracoviště pro zajištění péče o pacientky s PŽOK.

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (8–9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 14 (GPS)

Doporučujeme pravidelný simulační trénink krizové situace PŽOK celým krizovým týmem s následným debrífinkem nebo jeho formalizovaným ekvivalentem [26–28].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 15 (GPS)

Doporučujeme na každém pracovišti definování indikátorů kvality diagnostiky a léčby PŽOK a jejich formalizované vyhodnocování v pravidelných intervalech, nejméně jednou ročně.

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)
Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Doména III: Základní činnosti jednotlivých členů krizového týmu u PŽOK

Nelékařský zdravotnický pracovník: porodní asistentka

- identifikuje rozvoj krvácení a odhaduje velikost krevní ztráty;
- informuje lékaře oboru gynekologie a porodnictví;
- zajišťuje přístup do krevního oběhu periferním žilním katétre s co nejširším možným průsvitem;
- zahajuje infuzní terapii krystaloidními roztoky;
- odebírá krev k laboratornímu vyšetření;
- zajišťuje vyprázdnění močového měchýře zavedením permanentního močového katétru;
- zahajuje klinickou a přístrojovou monitoraci fyziologických funkcí – stav vědomí, krevní tlak, srdeční frekvence, dechová frekvence, periferní saturace hemoglobinu kyslíkem, diuréza, tělesná teplota;
- provádí masáž dělohy;
- provádí záznam údajů v rozsahu určeném krizovým plánem pro PŽOK.

Lékař: obor gynekologie a porodnictví

- identifikuje zdroje krvácení;
- vyhodnocuje základní fyziologické funkce;
- ordinuje monitoraci základních fyziologických funkcí;
- zahajuje oxygenoterapii;
- kontroluje, případně zajišťuje přístup do krevního řečiště;
- zahajuje tekutinovou resuscitaci;
- zahajuje podání uterotonik;
- zahajuje postupy k prevenci hypotermie;
- indikuje provedení postupů k zástavě krvácení z dělohy (např. masáž dělohy, bimanuální komprese dělohy, externí komprese aorty aj.).

Lékař: obor anesteziologie a intenzivní medicína

- vyhodnocuje základní fyziologické funkce;
- kontroluje a zajišťuje monitoraci základních fyziologických funkcí;

- zahajuje nebo pokračuje v oxygenoterapii;
- kontroluje, případně zajišťuje přístup do krevního řečiště;
- pokračuje v tekutinové resuscitaci;
- zahajuje postupy k prevenci acidózy;
- indikuje a zajišťuje postupy farmakologické nebo přístrojové podpory orgánových funkcí;
- zahajuje postupy podpory koagulace a v případě potřeby konzultuje hematologa.

Doména IV: Diagnostický a léčebný postup při PŽOK

Rozhodujícím faktorem dosažení optimálního klinického výsledku je včasná identifikace rozvoje PŽOK. Identifikace klinických známek tkáňové hypoperfuze nebo odhad krevní ztráty > 1 500 ml musí vést k aktivaci multidisciplinárního týmu.

Základní cíle diagnosticko-léčebného postupu u PŽOK jsou:

- včasná identifikace krvácení a jeho příčiny;
- neodkladné zahájení postupů k odstranění příčin/y krvácení;
- včasná identifikace tkáňové hypoperfuze a její včasná korekce;
- včasná identifikace koagulopatie a její léčba;
- podpora nebo náhrada orgánových funkcí;
- prevence recidivy PŽOK a možných komplikací souvisejících s léčbou koagulační poruchy.

Hypotonie dělohy

Stanovisko 16 (GPS)

Při nálezů hypotonie nebo atonie dělohy doporučujeme používat strukturovaný stupňovitý postup (tab. 2).

Klinická poznámka: Jako alternativa použití Bakriho balonkového katétru nebo nitroděložní tamponády se v současnosti testuje nitroděložní podtlakový zdravotnický prostředek JADA® určený k zastavení peripartálního krvácení [29,30].

Tab. 2. Postup při hypotonii nebo atonii dělohy.

Tab. 2. Procedure for uterine hypotonia or atony.

Krok I

Uterotonika

- oxytocin nebo carbetocin
 - metylergometrin (pokud není přítomna hypertenze rodičky)
- Cévkování/katetrizace močového měchýře
Masáž dělohy
Digitální nebo instrumentální revize děložní dutiny
Uterotonika
- prostaglandiny
- Kyselina tranexamová

Při neúspěchu – krok II

Krok II

Odstranění koagul z pochvy a děložní dutiny

Uterotonika

- prostaglandiny
- Tlakové, podtlakové a hemostatické nitroděložní prostředky
Fibrinogen
Načasování podání rFVIIa podle scénáře (obr. 1)

Při neúspěchu – krok III

Krok III

Selektivní katetrizační embolizace

- aa. uterinae (pokud je dostupná intervenční radiologie)
- Chirurgická intervence (postupná devaskularizace dělohy)
- kompresivní stehy dělohy
- postupný podvaz aa. uterinae a aa. ovaricae
- podvaz aa. iliaca interna

Při neúspěchu – krok IV

Krok IV

Provedení hysterektomie

Indikace k hysterektomii

- pokračující krvácení z dělohy při selhání dosavadních kroků a vyčerpání všech dostupných možností (farmakologických a chirurgických)
- placenta accreta spectrum, když klinický náález neumožňuje konzervativní operační postup
- devastující poranění dělohy
- děloha jako předpokládaný zdroj sepse

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Indikace k hysterektomii jsou:

- pokračující krvácení z dělohy při selhání dosavadních kroků a vyčerpání všech dostupných možností zástavy krvácení;
- placenta accreta spectrum, když klinický nálezní neumožňuje konzervativní operační postup;
- devastující poranění dělohy;
- děloha jako zdroj sepse.

Role endovaskulárních radiologických metod

Stanovisko 17 (slabé doporučení)

Na pracovištích s dostupností endovaskulárních intervencí navrhuje u stavů PŽOK z důvodu hypotonie nebo atonie dělohy zvážit preferenční využití radiologických intervenčních metod (selektivní embolizace pánevních tepen), pokud to aktuální klinický kontext umožňuje.

Klinická poznámka: Přestože současná mezinárodní doporučení se shodují na vysoké klinické efektivitě endovaskulárních radiologických intervencí (ERI) u stavů PPH, síla aktuálních důkazů neumožňuje označit ERI za jednoznačně preferované ve srovnání s chirurgickými postupy [31–34].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (8,25–9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Úvodní laboratorní vyšetření a zajištění dostupnosti transfuzních přípravků a krevních derivátů

Stanovisko 18 (GPS)

U všech stavů rozvoje PPH doporučujeme provedení tzv. předtransfuzního vyšetření. Pro posouzení aktuálního stavu koagulace jsou (kromě standardních laboratorních vyšetření) preferovány metody tzv.

point-of-care-testing, zejména viskoelastické metody.

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 19 (GPS)

Každé porodnické pracoviště by mělo mít ve spolupráci s transfuzním oddělením a ústavní lékárnou trvale dostatečnou zásobu transfuzních přípravků a krevních derivátů pro jejich bezprostřední dostupnost v režimu 24/7. Doporučujeme u stavů rozvoje PŽOK zajistit iniciačně dostupnost čtyř transfuzních jednotek plazmy (preferována je tzv. solvent/detergent ošetřená plazma), čtyř transfuzních jednotek erytrocytů a 6 g fibrinogenu. Za minimální zásobu fibrinogenu považujeme 8 g fibrinogenu a dostupnost dalších 8 g do 1 hod.

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Tekutinová resuscitace, optimalizace tkáňové perfuze a systémové homeostázy

Stanovisko 20 (silné doporučení)

Doporučujeme u všech pacientek s PPH zahájit okamžitou tekutinovou resuscitaci. Pro zahájení tekutinové resuscitace doporučujeme použití balancovaných roztoků krystaloidů [35].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 21 (slabé doporučení)

Navrhujeme zvážit použití syntetických koloidních roztoků s obsahem želatiny při nedosažení nebo nedosahování hemodynamických cílů tekutinové resuscitace použitím krystaloidních roztoků a při trvalé potřebě tekutin.

Klinická poznámka: U stavů PPH a současně nemožnosti kontroly zdroje krvácení je preferován do doby zástavy krvácení tzv. restriktivní přístup k tekutinové resuscitaci [35–37].

Klinická poznámka: Definice tzv. restriktivního přístupu k tekutinové resuscitaci není v odborné literatuře jednotná. Základem restriktivního konceptu jsou studie, které naznačují, že předčasná nebo agresivní resuscitace u stavů krvácení může vést k uvolnění měkkých sraženin a k diluční koagulopatii, což vede ke zvýšenému krvácení a úmrtnosti [38].

Hlasování členů pracovní skupiny:

8,5 (6,25–9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 22 (silné doporučení)

Do doby dosažení kontroly zdroje krvácení doporučujeme u pacientek s PŽOK usilovat o dosažení hodnoty systolického krevního tlaku v pásmu 80–90 mmHg [35,37].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 23 (silné doporučení)

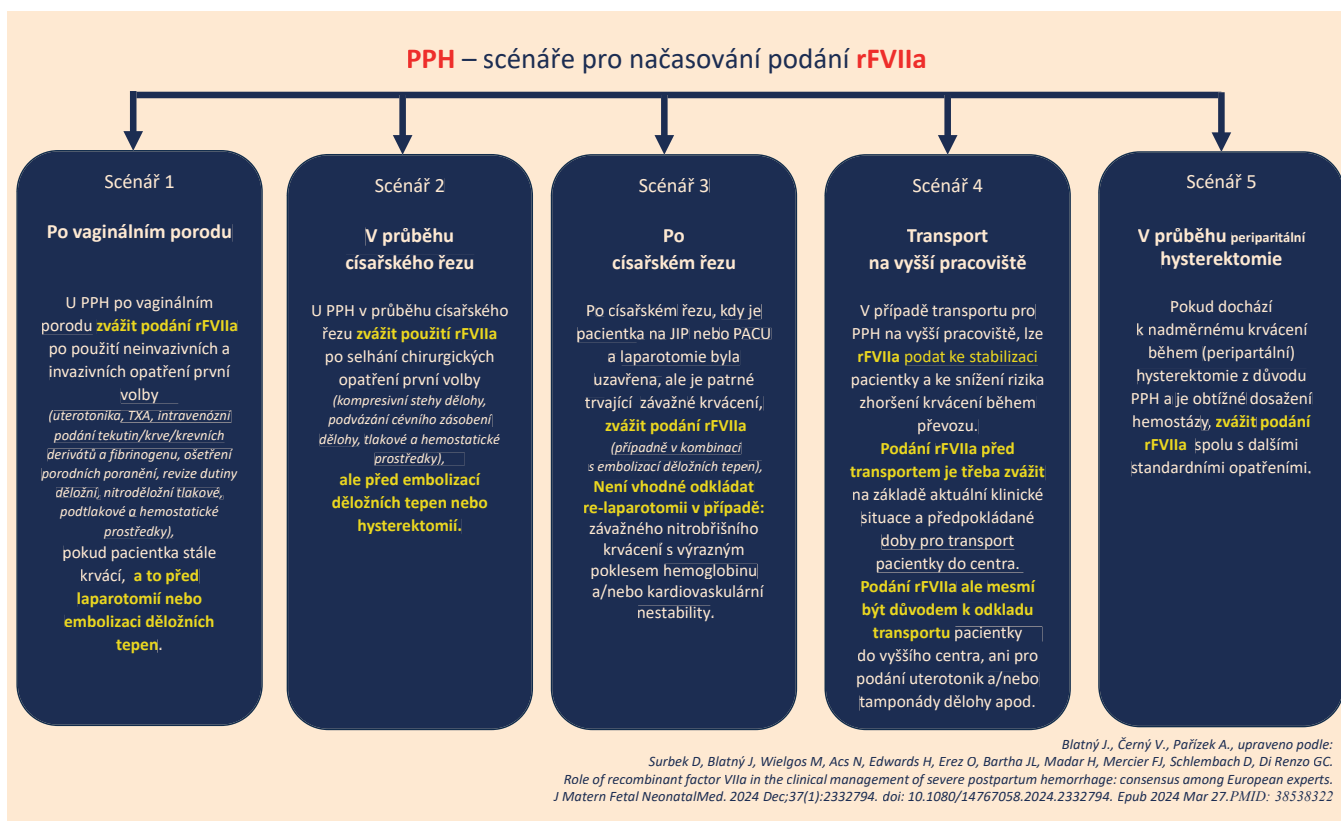
Doporučujeme u PŽOK použít vazopresory co nejdříve při nemožnosti dosažení cílových hodnot arteriálního krevního tlaku probíhající tekutinovou resuscitací.

Klinická poznámka: V současnosti jsou dostupné přípravky – noradrenalin, efedrin a fenylefrin. Volba přípravku závisí na jeho dostupnosti, klinickém kontextu a zkušenostech indikujícího lékaře. Při potřebě jednorázového nebo bolusového podání jsou preferovány efedrin nebo fenylefrin. Noradrenalin je preferován při nutnosti kontinuálního podávání [35].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato



Obr. 1. Peripartální krvácení (PPH) – scénáře pro načasování podání rFVIIa.
Fig. 1. Peripartum bleeding – clinical scenarios of timing rFVIIa administration.

Diagnostika a léčba poruchy koagulace u PŽOK

Stanovisko 24 (GPS)

V diagnostice a léčbě koagulopatie u PŽOK nereagujícího na standardní léčebné postupy doporučujeme spolupráci s hematologem.

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 25 (silné doporučení)

K identifikaci typu koagulační poruchy u PŽOK, k její monitoraci a pro cílenou léčbu poruchy hemostázy doporučujeme kromě výše uvedených skupinových laboratorních vyšetření (minimálně KO, aPTT, PT, fibrinogen) používat i viskoelastické metody (ROTEM, TEG) [39–42].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 26 (silné doporučení)

K dosažení/obnovení účinnosti endogenních hemostatických mechanismů a léčebných postupů podpory koagulace doporučujeme maximální možnou korekci hypotermie, acidózy a hladiny ionizovaného kalcia [43,44].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 27 (silné doporučení)

Doporučujeme časné zahájení všech dostupných postupů k prevenci hypotermie a udržení nebo dosažení normotermie [35,43].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 28 (silné doporučení)

Doporučujeme monitorovat a udržovat hladinu ionizovaného kalcia v normálním referenčním rozmezí při podávání transfuzních přípravků. Ke korekci byl měl být přednostně podáván chlorid vápenatý [35,45–47].

Hlasování členů pracovní skupiny:
9 (9)

Závěr hlasování:
stanovisko přijato

Stanovisko 29 (silné doporučení)

Substituci fibrinogenu doporučujeme u pacientek s PPH při poklesu jeho hladiny < 2 g/l a/nebo při nálezu jeho funkčního deficitu zjištěném viskoelastickými metodami a/nebo při odůvodněném klinickém předpokladu deficitu fibrinogenu i bez znalosti jeho hladin. Jako úvodní dávku u PŽOK doporučujeme podání minimálně 4 g fibrinogenu [35,48–50].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 30 (silné doporučení)

Doporučujeme podat kyselinu tanexamovou (TXA) v úvodní dávce 1 g i.v. co nejdříve po vzniku PŽOK. Identická dávka může být opakována (nejdříve po 30 minutách), pokud krvácení pokračuje a je-li současně prokázána hyperfibrinolýza a/nebo je-li v aktuálním klinickém kontextu hyperfibrinolýza vysoce pravděpodobná [35,51–53].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 31 (silné doporučení)

Po dosažení kontroly krvácení další podání TXA u pacientek s PŽOK nedoporučujeme [54].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 32 (silné doporučení)

Doporučujeme podání plazmy v dávce 15–20 ml/kg u stavů PPH, kde je předpoklad koagulopatie jiné etiologie, než je nedostatek fibrinogenu a/nebo jsou přítomny abnormální výsledky koagulačních vyšetření, a kdy jejich výsledky neumožní identifikovat spolehlivě převažující mechanismus koagulační poruchy a její cílenou korekci [53,54].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 33 (silné doporučení)

Doporučujeme podání faktorů protrombinového komplexu (PCC) u pacientek s PŽOK, kde je laboratorně prokázán deficit faktorů v PCC obsažených. Rutinní podávání PCC u pacientek s PŽOK nedoporučujeme [35].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 34 (slabé doporučení)

Navrhujeme zvážit podání rFVIIa v době před rozhodnutím o endovaskulární nebo chirurgické intervenci.

Klinická poznámka: Použití rFVIIa (přípravek NovoSeven) u pacientek s PŽOK je podle současného stavu odborného poznání jedním z postupů podpory krevního srážení u PŽOK. SPC přípravku NovoSeven uvádí: „Přípravek je indikován k léčbě závažného poporodního krvácení, pokud nestačí k dosažení hemostázy použití uterotonik.“ Rozhodnutí o indikaci a načasování podání přípravku NovoSeven by mělo být založeno na posouzení

a) přítomnosti klinických a laboratorních známek život ohrožujícího krvácení; b) klinického efektu adekvátních dávek podaných uterotonik; c) klinického efektu použitých postupů podpory koagulace, zejména podání fibrinogenu a d) aktuálního stavu ukazatelů systémové homeostázy, zejména – tělesná teplota, hladina ionizovaného kalcia a pH. Pozdní podání rFVIIa je spojeno s jeho nižším efektem. Při rozhodování o načasování podání rFVIIa lze vycházet z recentně publikovaného výstupu evropského expertního panelu k PPH, který definuje pět modelových klinických scénářů pro použití rFVIIa (obr. 1) [55]. Podmínkou optimálního účinku podávaného rFVIIa je maximální možná optimalizace parametrů systémové homeostázy a dostatečná hladina fibrinogenu [55].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 35 (silné doporučení)

Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání erytrocytárních transfuzních přípravků k dosažení cílové hodnoty hemoglobinu v pásmu 70–80 g/l.

Klinická poznámka: Cílová hodnota hemoglobinu by měla být individualizovaná s ohledem na klinický kontext (zejména anamnéza, přítomnost a závažnost preexistujících dlouhodobých onemocnění a odhadovaná orgánová rezerva) [35].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 36 (silné doporučení)

Doporučujeme u pacientek s PŽOK podávání trombocytů k dosažení cílové hodnoty minimálně $50 \times 10^9/l$ a/nebo při předpokladu či průkazu poruchy jejich funkce [56–58].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 37 (silné doporučení)

Nedoporučujeme rutinní měření hladin antitrombinu III u pacientek s PŽOK.

Klinická poznámka: Názory na přínos měření aktivity antitrombinu III u pacientek s PPH nejsou jednotné [59–61].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 38 (silné doporučení)

Nedoporučujeme rutinní substituci antitrombinu III u pacientek s PŽOK [62].

Klinická poznámka: Současný stav odborného poznání a vědeckých důkazů neumožňuje formulovat doporučení pro substituci antitrombinu III u pacientek PPH. Zhoršení probíhajícího krvácení v souvislosti s podáváním antitrombinu III nelze zcela vyloučit [62–68].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Stanovisko 39 (silné doporučení)

Doporučujeme zahájit farmakologickou profylaxi trombembolické nemoci co nejdříve po dosažení kontroly zdroje PPH. Mechanickou tromboprofylaxi (intermitentní pneumatická komprese anebo elastické punčochy) doporučujeme zahájit neprodleně, jakmile to klinický stav dovolí.

Klinická poznámka: Zahájení farmakologické profylaxe trombembolické nemoci je u stavů život ohrožujícího krvácení doporučováno obvykle nejdříve po 24 hod od dosažení kontroly zdroje krvácení. U stavů PPH, kde byla příčinou atonie dělohy a bylo-li dosaženo kontroly zdroje krvácení, považuje panel za možné zvážit zahájení farmakologické profylaxe i v průběhu prvních 24 hod od dosažení kontroly zdroje krvácení [62].

Hlasování členů pracovní skupiny:

9 (9)

Závěr hlasování:

stanovisko přijato

Diskuze

Předložená aktualizace doporučení reflektuje jak vývoj odborného poznání v diagnostice a terapii stavů PŽOK, tak rozvoj metod k formulování názorů odborníků k diagnostickým a léčebným postupům v reálné klinické praxi. Z pohledu vývoje stavů odborného poznání jsou oproti minulé verzi doporučení modifikována ve většině oblastí, resp. uváděných domén. V doméně „Preventivní opatření a postupy“ zdůrazňujeme význam kalibrovaných kolektorů krve ke kvantifikaci krevních ztrát (Stanovisko 1), modifikovali jsme stanovisko k masáži dělohy (Stanovisko 8) a formulovali silné doporučení pro podání kyseliny tranexamové u pacientek se zvýšeným rizikem PŽOK, které podstupují císařský řez (Stanovisko 11). V doméně „Organizace poskytování péče“ vzniklo nové stanovisko formátu dobré klinické praxe pro zavedení metod simulační medicíny při nácviku a následného debrifinku situací PŽOK (Stanovisko 14). Nejvíce změn obsahuje doména „Diagnostický a léčebný

postup při PŽOK“. Zde nově, na základě podnětů zejména menších pracovišť formulujeme potřebu mít dostatečnou zásobu a dostupnost transfuzních přípravků a krevních derivátů v režimu 24/7 v závislosti na četnosti stavů PŽOK v daném zdravotnickém zařízení (Stanovisko 19). S ohledem na existující důkazní nejistotu stran účinnosti a bezpečnosti podávání syntetických koloidů, související diskuzi na úrovni Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) k otázce omezení či zákazu jejich dostupnosti a měnící se klinickou praxi ve většině vyspělých zemí jsme přeformulovali předchozí doporučení pro použití syntetických koloidů (SK) do formátu slabého doporučení (Stanovisko 21). S plným vědomím evidence o rizicích podání SK u kriticky nemocných zastáváme postoj, který formulovala v roce 2018 ČSARIM na otázku EMA a MZ ČR, zda jsou SK nepostradatelné v klinické praxi: „Hlavní přínos SK je v rychlosti dosažení hemodynamických cílů u pacientů s hypovolemií, pokud je srovnáváme s krystaloidními roztoky, a jejich úplné vyřazení z klinické praxe nepovažujeme v současnosti za dostatečně odborně odůvodněné.“ K identifikaci příčiny koagulační poruchy doporučujeme použití viskoelastických metod a dikce textu formuluje jednoznačně klíčovou roli těchto metod pro rychlé určení a navazující cílené léčebné ovlivnění převažujících patologických dějů u stavů PŽOK (Stanovisko 25). Aktualizovaná doporučení přináší nově podání rFVIIa u stavů PŽOK (Stanovisko 35) v souvislosti s rozšířenou indikací podle SPC přípravku NovoSeven z roku 2023 – podání rFVIIa u PŽOK již není v kategorii tzv. off-label. Indikace přípravku v SPC je však z pohledu časového určení dosti široká a je zřejmé, že rozhodujícím faktorem racionální indikace podání rFVIIa je kromě optimalizace systémové homeostázy správné načasování jeho podání v kontextu ostatních léčebných postupů a vyhodnocení jejich účinnosti. Recentní publikovaný výstup jednání mezinárodního expertního panelu (BLJ byl jedním

z jeho členů) přináší návrh možných klinických scénářů, ze kterých lze vycházet při hledání optimálního časového momentu pro jeho použití [55]. Seznámení lékařů (kteří se setkávají s PŽOK a potenciálně indikující rFVIIa) s publikovaným výstupem mezinárodního expertního panelu považujeme za jeden z předpokladů účelné a racionální indikace podání rFVIIa u PŽOK. Široce diskutovaným aspektem byla problematika konsumpční koagulopatie, resp. syndromu diseminované intravaskulární koagulace a pohled na roli antitrombinu III u PPH. Návrh jednoho z oponentů k zásadní revizi předmětných stanovisek nebyl pracovní skupinou přijat. V doporučení jsme v části léčebných postupů záměrně vynechali použití metody „resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta“ (REBOA), přestože použití metody REBOA se dostává z oblasti traumatologie i do oblasti porodnictví [69]. Metoda REBOA je dostupná v současnosti na několika pracovištích v ČR, její použití má však řadu aspektů, které omezují její širší využití u stavů, kde by teoreticky s ohledem na svůj mechanismus účinku mohla být přínosná – z těchto důvodů se metodou REBOA blíže nezabýváme. Je otázkou, zda by pro plánované jednání mezioborového panelu k indikacím a limitům metody REBOA v traumatologii neměl být přizván zástupce oboru gynekologie a porodnictví.

I přes využití recentní metodologie pro výstupy expertních panelů [2] má zvolená metodika a její modifikace řadu limitů a omezení – vyhledávací strategie nebyla formalizována, nebyly prováděny systematické analýzy zdrojů některým z obecně přijatých nástrojů (GRADE), vyhledávací strategie byly omezeny prakticky jen na PubMed, síla důkazů byla převzata z jiných prací nebo byla použita subjektivní klasifikace síly důkazů, na nichž byla klasifikace „silné“ nebo „slabé“ doporučení postavena. I proto bylo mezi editory doporučení (PA a ČV) v průběhu práce na textu dosaženo shody, že s ohledem na klinickou závažnost problematiky

a vznik Metodického centra Národního institutu kvality a excelence zdravotnictví (NIKEZ) bude téma PŽOK v případě další aktualizace zasláno jako podnět k zařazení do některého z formátů doporučení NIKEZ. Tato doporučení vznikají s podporou profesionálního metodického týmu, používají standardizované nástroje analýzy a syntézy důkazů a plní roli tzv. národních doporučení umožňujících mj. otevření diskuze s plátcí péče a definování národních indikátorů kvality.

Předložený text aktualizuje doporučení z roku 2018 a shrnuje nejdůležitější změny v diagnostických a léčebných postupech u stavů PŽOK za posledních 7 let. Primárním cílem textu je edukace zdravotnických pracovníků v předmětné problematice, jednotlivá stanoviska doporučení definují základní odborný rámec pro jednotlivé léčebné postupy bez ohledu na typ nebo velikost porodnického pracoviště. Dokument může rovněž sloužit jako východisko nastavení organizace péče o pacientky s PŽOK.

Jiné informace

Deklarace konfliktu zájmů (COI) členů pracovní skupiny:

- BJ: nedeklaruje COI
- BLJ: placené konzultace a/nebo přednášky: Sobi, Roche, Pfizer, Takeda, NovoNordisk, CSL Behring
- ČV: placené konzultace a/nebo přednášky: Roche, NovoNordisk, CSL Behring, Octapharma
- DP: nedeklaruje COI
- GJ: nedeklaruje COI
- JP: nedeklaruje COI
- KP: nedeklaruje COI
- LM: nedeklaruje COI
- MJ: nedeklaruje COI
- PA: placené konzultace a/nebo přednášky: NovoNordisk, Organon
- SD: nedeklaruje COI
- ŠP: nedeklaruje COI

Financování projektu

Projekt aktualizace doporučení nebyl finančně podporován žádným komerčním či akademickým subjektem. Nikdo

z členů mezioborové PS ani nikdo z oponentů nebyl za svou práci při vzniku doporučení, resp. za provedení oponentury honorován.

Podíl jednotlivých autorů

Autorský podíl je uváděn v souladu s metodikou CRediT (Contributor Roles Taxonomy) [70]. Konceptualizace, metodologie, software, validace, formální analýza, provedení výzkumu/experimentu, analýza důkazů, zdroje, správa dat; psaní (originální návrh), psaní (připomínky k rukopisu, úpravy), vizualizace, vedení a koordinace, administrace projektu, získávání financí. **Finálními editory textu byli ČV a PA a v případě potřeby musí být oba editoři považováni za první autory práce.**

- BJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- BLJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- ČV: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu;
- DP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- GJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- JP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- KP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- LM: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- MJ: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- PA: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu;
- SD: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy);
- ŠP: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy).

Literatura

1. Pařízek A, Binder T, Bláha J et al. Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení. *Ceska Gynekol* 2018; 83(2): 150–157.

2. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ et al. ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): a reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLoS Med* 2024; 21(1): e1004326. doi: 10.1371/journal.pmed.1004326.

3. Guideline Development Tool. 2024 [online]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/#organizations>.

4. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(5): 449.e1–449.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.007.

5. Patek K, Friedman P. Postpartum hemorrhage-epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol* 2023; 66(2): 344–356. doi: 10.1097/GRF.0000000000000782.

6. Rath WH. Postpartum hemorrhage – update on problems of definitions and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(5): 421–428. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01107.x.

7. Ginnane JF, Aziz S, Sultana S et al. The cost-effectiveness of preventing, diagnosing, and treating postpartum haemorrhage: a systematic review of economic evaluations. *PLoS Med* 2024; 21(9): e1004461. doi: 10.1371/journal.pmed.1004461.

8. Glonnegger H, Glenzer MM, Lancaster L et al. Prepartum anemia and risk of postpartum hemorrhage: a meta-analysis and brief review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023; 29: 10760296231214536. doi: 10.1177/10760296231214536.

9. Radhika AG, Sharma AK, Perumal V et al. Parenteral versus oral iron for treatment of iron deficiency anaemia during pregnancy and postpartum: a systematic review. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69(1): 13–24. doi: 10.1007/s13224-018-1191-8.

10. Optimal timing of cord clamping for the prevention of iron deficiency anaemia in infants. 2024 [online]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/cord-clamping>.

11. Seidler AL, Libesman S, Hunter KE et al. Short, medium, and long deferral of umbilical cord clamping compared with umbilical cord milking and immediate clamping at preterm birth: a systematic review and network meta-analysis with individual participant data. *Lancet* 2023; 402(10418): 2223–2234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02469-8.

12. Parry Smith WR, Papadopoulou A, Thomas E et al. Uterotonic agents for first-line treatment of postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11(11): CD012754. doi: 10.1002/14651858.CD012757.pub2.

13. Onwochei DN, Owolabi A, Singh PM et al. Carbetocin compared with oxytocin in non-elective Cesarean delivery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth*

- 2020; 67(11): 1524–1534. doi: 10.1007/s12630-020-01779-1.
14. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E et al. Intravenous versus intramuscular prophylactic oxytocin for reducing blood loss in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11(11): CD009332. doi: 10.1002/14651858.CD009332.pub4.
15. Ginnane JF, Aziz S, Sultana S et al. The cost-effectiveness of preventing, diagnosing, and treating postpartum haemorrhage: a systematic review of economic evaluations. *PLoS Med* 2024; 21(9): e1004461. doi: 10.1371/journal.pmed.1004461.
16. Torloni MR, Siaulys M, Riera R et al. Timing of oxytocin administration to prevent postpartum hemorrhage in women delivered by cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(6): e0252491. doi: 10.1371/journal.pone.0252491.
17. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *J Matern Neonatal Med* 2021; 34(14): 2303–2316. doi: 10.1080/14767058.2019.1664463.
18. Ai W, Zeng Y, Ma Y et al. Side-effects of carbetocin to prevent postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9(2): e00745. doi: 10.1002/prp.2745.
19. Jaffer D, Singh PM, Aslam A et al. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(3): 347–365. doi: 10.1016/j.jog.2021.08.060.
20. Kadiroglullari P, Aslan Cetin B, Goksu M et al. The effect of uterine massage after vaginal delivery on the duration of placental delivery and amount of postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2024; 309(6): 2689–2695. doi: 10.1007/s00404-023-07211-5.
21. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(7): CD006431. doi: 10.1002/14651858.CD006431.pub3.
22. Heesen M, Orbach-Zinger S. Optimal uterine management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2022; 36(1): 135–155. doi: 10.1016/j.bpa.2022.02.002.
23. Chao YS, McCormack S. Carbetocin for the prevention of post-partum hemorrhage: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019.
24. Shakur H, Roberts I, Fawole B et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10084): 2105–2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
25. Figo. Joint statement of recommendation for the use of tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. 2024 [online]. Available from: <https://www.figo.org/joint-statement-recommendation-tranexamic-acid-treatment-pph>.
26. Chipman ML, Schreiber CM, Fey JM et al. Engagement across professions: a mixed methods study of debriefing after interprofessional team training. *Simul Healthc* 2024; 19(4): 228–234. doi: 10.1097/SIH.0000000000000736.
27. Cheng A, Grant V, Eppich W. The PEARLS debriefing checklist – optimal use for faculty development. *Simul Healthc* 2024; 19(4): 265–266. doi: 10.1097/SIH.0000000000000816.
28. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc* 2007; 2(2): 115–125. doi: 10.1097/SIH.0b013e3180315539.
29. D'Alton ME, Rood KM, Smid MC et al. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for rapid treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2020; 136(5): 882–891. doi: 10.1097/AOG.0000000000004138.
30. The JADA System. Postpartum hemorrhage Control. 2024 [online]. Available from: <https://www.thejadasystem.com/>.
31. Storms J, Van Calsteren K, Lewi L et al. Interventional radiology for prevention and management of postpartum haemorrhage: a single centre retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2024. doi: 10.1007/s00404-024-07595-y.
32. Kurup M, Bidarhalli S, Sadananda A et al. Role of interventional radiology in obstetrics and gynaecology: a clinical review of an experience in a quaternary care centre. *Arch Gynecol Obstet* 2024; 309(2): 581–588. doi: 10.1007/s00404-023-07273-5.
33. Gorski U, Bansal A, Chaluvashetty SB et al. Interventional radiology in the management of uncommon causes of obstetric haemorrhage. *Eur J Radiol* 2021; 134: 109415. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109415.
34. Kellie FJ, Wandabwa JN, Mousa HA et al. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev* 2020; 7(7): CD013663. doi: 10.1002/14651858.CD013663.
35. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023; 27(1): 80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7.
36. Schol PB, de Lange N, Henskens Y et al. Restrictive versus liberal fluid administration strategy (REFILL study) in postpartum hemorrhage and its effects on thromboelastometry (ROTEM®) values: a randomized, controlled trial. *J Int Med Res* 2023; 51(8): 3000605231171007. doi: 10.1177/03000605231171007.
37. Henriquez DD, Bloemenkamp KW, Loeff RM et al. Fluid resuscitation during persistent postpartum haemorrhage and maternal outcome: a nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 235: 49–56. doi: 10.1016/j.jejog.2019.01.027.
38. Ramesh GH, Uma JC, Farhath S. Fluid resuscitation in trauma: what are the best strategies and fluids? *Int J Emerg Med* 2019; 12(1): 38. doi: 10.1186/s12245-019-0253-8.
39. Gruneberg D, Hofer S, Schöchl H et al. Comparison of two viscoelastic testing devices in a parturient population. *J Clin Med* 2024; 13(3): 692. doi: 10.3390/jcm13030692.
40. Bell SF, de Lloyd L, Preston N et al. Managing the coagulopathy of postpartum hemorrhage: an evolving role for viscoelastic hemostatic assays. *J Thromb Haemost* 2023; 21(8): 2064–2077. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.029.
41. Graves SM, Montemorano L, Rood KM et al. Viscoelastic testing in an obstetric population at high risk of hemorrhage. *Am J Perinatol* 2024; 41(7): 915–923. doi: 10.1055/a-1788-5025.
42. Perelman AD, Limaye M, Blakemore J et al. Thromboelastography versus standard coagulation assays in patients with postpartum hemorrhage. *Am J Perinatol* 2024; 41(S 01): e911–e916. doi: 10.1055/a-1974-5055.
43. De Robertis E, Kozek-Langenecker SA, Tufano R et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(1): 65–75.
44. Ditzel RM, Anderson JL, Eisenhart WJ et al. A review of transfusion – and trauma-induced hypocalcemia: is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 88(3): 434–439. doi: 10.1097/TA.0000000000002570.
45. Schriener JB, Van Gent JM, Meledeo MA et al. Impact of transfused citrate on pathophysiology in massive transfusion. *Crit Care Explor* 2023; 5(6): e0925. doi: 10.1097/CCE.0000000000000925.
46. Erfani H, Shamshirsaz AA, Fox KA et al. Severe hypocalcemia during surgery for placenta accreta spectrum: the case for empiric replacement. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98(10): 1326–1331. doi: 10.1111/aogs.13636.
47. Epstein D, Solomon N, Korytny A et al. Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2021; 126(5): 1022–1028. doi: 10.1016/j.bja.2020.11.020.
48. Hofer S, Blaha J, Collins PW et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: a review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol* 2023; 40(1): 29–38. doi: 10.1097/EJA.0000000000001744.
49. Ducloy-Bouthors AS, Mercier FJ, Grouin JM et al. Early and systematic administration of fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage following vaginal delivery: the FIDEL randomised controlled trial. *BJOG* 2021; 128(11): 1814–1823. doi: 10.1111/1471-0528.16699.

50. Lier H, Annecke T, Girard T et al. Peripartum haemorrhage: haemostatic aspects of the updated peripartum haemorrhage guideline of the German-speaking countries. *Transfus Med Hemother* 2023; 50(6): 547–558. doi: 10.1159/000530659.
51. de Lloyd L, Jenkins PV, Bell SF et al. Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study. *J Thromb Haemost* 2023; 21(4): 862–879. doi: 10.1016/j.jth.2022.11.036.
52. Bouthors AS. Crucial new insights into the understanding and treatment of acute obstetric coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2023; 21(4): 779. doi: 10.1016/j.jth.2022.12.010.
53. Bell SF, de Lloyd L, Preston N et al. Managing the coagulopathy of postpartum hemorrhage: an evolving role for viscoelastic hemostatic assays. *J Thromb Haemost* 2023; 21(8): 2064–2077. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.029.
54. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(1): 205–210. doi: 10.1111/jth.13174.
55. Surbek D, Blatný J, Wielgos M et al. Role of recombinant factor VIIa in the clinical management of severe postpartum hemorrhage: consensus among European experts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2024; 37(1): 2332794. doi: 10.1080/14767058.2024.2332794.
56. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1): 144–151. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.144.
57. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(3): e43–e53. doi: 10.1097/AOG.0000000000001641.
58. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C et al. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane database Syst Rev* 2018; 9(9): CD012779. doi: 10.1002/14651858.CD012779.pub2.
59. Wang L, Zhong J, Xiao D et al. Thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- α 2-plasmininhibitor complex (PIC), and tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) assessment of fibrinolytic activity in postpartum hemorrhage: a retrospective comparative cohort study. *Ann Transl Med* 2022; 10(23): 1273. doi: 10.21037/atm-22-5221.
60. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? *Hamostaseologie* 2022; 42(1): 54–64. doi: 10.1055/a-1717-7663.
61. Erez O, Othman M, Rabinovich A et al. DIC in pregnancy – pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic scores, and treatments. *J Blood Med J Blood Med* 2022; 13: 21–44. doi: 10.2147/JBM.S273047.
62. Squizzato A, Gallo A, Levi M et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: communication from the ISTH SSC subcommittees on disseminated intravascular coagulation and perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18(9): 2400–2407. doi: 10.1111/jth.14946.
63. Iba T, Saitoh D, Wada H et al. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey. *Crit Care* 2014; 18(5): 497. doi: 10.1186/s13054-014-0497-x.
64. Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S et al. The anti-coagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb Res* 2018; 171: 136–142. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.007.
65. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2(2): CD005370. doi: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
66. Rodgers GM, Mahajerin A. Antithrombin therapy: current state and future outlook. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023; 29: 10760296231205279. doi: 10.1177/10760296231205279.
67. Tagami T. Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: re-evaluation of a 'pendulum effect' drug using a nationwide database. *J Thromb Haemost* 2018; 16(3): 458–461. doi: 10.1111/jth.13948.
68. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB et al. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42(4): 505–520. doi: 10.1007/s00134-016-4225-7.
69. Ryu T, Kurokawa Y, Hirayu N et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: a novel approach for treating amniotic fluid embolism with disseminated intravascular coagulopathy – a report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2024; 50(9): 1722–1727. doi: 10.1111/jog.16007.
70. Metodika CRediT (Contributor Roles Taxonomy). 2024 [online]. Available from: <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement>.

Doručeno/Submitted: 18. 11. 2024

Přijato/Accepted: 18. 11. 2024

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Perinatologické centrum

Klinika gynekologie, porodnictví

a neonatologie

1. LF UK a VFN v Praze

Apolinářská 18

128 51 Praha 2

parizek@porodnice.cz

Seznam zkratk

ACCORD – ACcurate COnsensus Reporting Document
 aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
 AT III – antitrombin III
 ČGPS – Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP
 ČHS – Česká hematologická společnost ČLS JEP
 ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
 ČSARIM – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
 ČSTH – Česká společnost pro trombózu a hemostázu
 EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky
 ERI – endovaskulární radiologická intervence
 KO – krevní obraz
 NIKEZ – Národní institut kvality a excelence zdravotnictví
 OS – odborná společnost
 PAS – placenta accreta spectrum
 PCC – koncentrát protrombinového komplexu
 PPH – postpartum haemorrhage; postpartální hemoragie
 PT – protrombinový čas
 PŽOK – peripartální život ohrožující krvácení
 PS – pracovní skupina
 rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII
 REBOA – resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta
 ROTEM – rotační tromboelastometrie
 SK – syntetický koloid
 SPC – Summaries of Product Characteristics
 STK – systolický krevní tlak
 TEG – tromboelastografie
 TXA – kyselina tranexamová

Česká gynekologie

Ročník 89 – 2024
Rejstříky

OBSAHOVÝ REJSTŘÍK

Původní práce

- Akkuş M., Akkuş F. Pandemic fear and psychological resilience in pregnant women after the pandemic – a study in Turkey 22
- Andrade M. F., Andrade A. G. S., Júnior Araujo E., Campaner B. A., da Silva G. L. A. M., Fernandes L. G., Aldrighi M. J. Pap smear colposcopy findings in female inmates of a prison unit in the state of São Paulo, Brazil 459
- Ateş Ç., Dilbaz B. Investigating obstetrics and gynecology forensic cases at a tertiary health center in Turkey to demonstrate the significance of forensic evaluation 445
- Boháč V., Mašata J., Švabík K. Výskyt stresové inkontinence moči po laparoskopické sakrokolpopexii 278
- Brych O., Drozenová J., Pichlík T., Hruđa M., Rob L., Robová H., Waldauf P., Themistocleous P., Halaška J. M. Předoperační a pooperační staging u karcinomu endometria – prospektivní studie 5
- Dal Y., Karaca G. S., Akkuş F., Karagün Ş., Nessar Z. A., Coşkun A. Evaluation of the diagnostic value of the HALP score, uric acid value, and uric acid-creatinine ratio in preeclampsia 180
- de Almeida Gomes M., Marcolino A. L., Velarde Coca G. L., de Sá Moreira A. R., Júnior Araujo E. Labor induction outcomes with vaginal misoprostol in high-risk pregnancies at a tertiary center in the metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil 370
- Dvořák O., Slavičková M., Laco J., Štěpán M., Čermáková E., Špaček J. DNA hypermetylace tumor supresorových genů *TWIST1*, *GATA4*, *MUS81* a *NTRK1* u hyperplazie endometria 261
- Ezveci H., Kebapçilar G. A. Relationship between endometriosis and vaspin *RS2236242* gene polymorphism 385
- Havránek E., Anton M., Hruban L. Simulační medicína v gynekologii a porodnictví, možnosti jejího využití a momentální stav v klinikách v České republice 196
- Janoušková K., Lemrová A., Ivanová K., Procházka M., Němec M., Pilka R. Surgical and/or conservative treatment improves quality of life (EHP-30) in patients with endometriosis 188
- Korucu G. D., Akgun H., Tutar S. M., Dogru S., Gunenc O. Comparing highly purified human menopausal gonadotropin and recombinant follicle stimulating hormone in poor ovarian reserve patients undergoing intracytoplasmic sperm injection 469
- Křižanová K., Chvátal R., Křižan V., Shibaeva M., Hudeček R. Diskrepance stagingové a peroperační klasifikace endometriózy pánve dle #Enzian 2021 16
- Kyselicová K., Baroková Ž., Dukonyová D., Bartko B., Seliuk M., Polóniová K., Vidošovičová M., Záhumenský J., Beňuš R., Ostatníková D. Language deficit in boys with autism spectrum disorder in relation to maternal reproductive health, endocrine disruptors, and delivery method 360
- Michalová K., Presl J., Straková-Peteřiková A., Ondič O., Vaněček T., Hejhalová N., Holub P., Slavík P., Hluchý A., Gettse P., Daum O., Švajdlr M., Michal M. Výhody sekvenování nové generace (NGS) v molekulární klasifikaci endometriálních karcinomů – naše zkušenosti s 270 případy 349
- Minareci Y., Yuvanc O. H. Comparison of Veress needle and direct trocar technique during laparoscopic initial entry via Palmer's point 451
- Münzová D., Bretová P., Pešl M., Weinberger V., Minář L., Felsing M. Riziko vzniku fibrilace síní u pacientek s karcinomem endometria 439
- Nomellini Simões R., Antão Aparecida K. P., Jammal Prata M., de Lima Almeida C., Crispim Arvelos C. P., Martins-Filho A., Etchebehere M. A., Murta Candido F. E. Evaluation of cytokine immunostaining in ovarian neoplasms and endometriomas 377
- Ostatníková M., Gajdošová M., Kallová V., Mandžáková M., Matušíková Z., Serátor V., Pšenková P., Papcun P., Záhumenský J. Factors influencing delivery in women with multiple fetus pregnancy 173
- Otano Santana S., Melo Mendes A., Souza Ferreira B. F., Morlin Souto J., Cobo de Castro E., Barcelos Macêdo C. A., Micheletti Rua Misson A., Jammal Prata A., Murta Candido F. E., Nomellini Simões R. Peritumoral stroma and systemic inflammatory response in cervical cancer 95
- Paltacı I. Ş., Günday K. Ö., Erdoğan Ö. M., Fırat F., Yaşın Ş. G., Akçalı N. Analysis of the immunohistochemical and genetic expression pattern of kisspeptin in endometrial polyps 269
- Roubalová L., Gardlo A., Horejskova S., Dudova A., Krofta L., Lubusky M. Dynamics of serum levels and reference ranges of copeptin in the 3rd trimester of pregnancy in healthy pregnant women with uncomplicated pregnancy and delivery 89
- Špaček J., Hoffmann P., Lojík M., Guňka I., Broďák M., Petera J., Špaček J. Ureteroarteriální píštěl – těžký projev urologické toxicity s možnými fatálními následky 293
- Vasyliuk S., Cheredarchuk A., Rymarchuk M., Bondarev R., Proshchenko O., Mykytyuk A. Fecal incontinence risk factors and pregnancy 102
- Veveřková Marinič A., Kališ V., Smažinka M., Haviř M., Rušavý Z. Význam vaginální tamponády po laparoskopické sakrokolpopexii – retrospektivní studie 11
- Zabrodina V. Y., Boyarsky Yu. K., Akhmedyanova U. G., Khamidullina G. Z. Effect of platelet-rich

autoplasma on endometrial thickness and receptor sensitivity to estrogen and progesterone203

Původní práce – observační dotazníková studie

Kučerová Daňková J., Klapilová K., Kagánková Rákosová A., Otevřel P., Štelcl J., Kudela M., Nováková Martinec L. Kvalita života a psychosexuální fungování u neplodných žen a mužů v závislosti na jejich konkrétní diagnóze.282

Kazuistiky

Brandejsová A., Heřman H., Hanulíková P., Hašík L., Regendová A., Krofta L., Feyereisel L. Hydrops plodu neznámé etiologie s rozvojem závažného nitrolebního krvácení479

Gergely L., Korbel M., Danihel L., Repiská V., Tomka M., McCullough L., Priščáková P. Trisomy 16 mimicking hydantidiform mole396

Gontijo C. L., Etchebehere M. R., de Souza Ferreira M. R. L., Murta Candido F. E., Nomelini Simões R. Endometrioid adenocarcinoma with sacral metastasis298

Hornová M., Žižka Z., Přáda J., Fanta M. Úspěšně dokončená gravidita v ponechané děloze u pacientky po jednostranné hysterektomii při uterus duplex.391

Hurt K., Krajcova A., Zikan M. Occurrence of acute retrobulbar hemorrhage during birth.30

Luo C., Niu X., Mei L., Chen Y. Type I congenital vaginal atresia with multiple organ malformations482

Mašata J., Teplá O., Jirsová S., Pšeničková A., Moosová M., Fajmonová E., Kratochvilová I. Meiotické vřeténko jako marker optimálního času pro vitifikaci oocytů – případ úspěšné léčby neplodnosti a přehled literatury475

Meloni P., Simari T., Roberta L., Cassella I., Brizio R., Conturso R., Russo D., Júnior Araujo E., Tonni G. Occult invasive cervical cancer, FIGO stage III, with a negative Pap smear test – clinical presentation and brief review of the literature.34

Meloni P., Simari T., Brizio R., Conturso R., Mappa I., Rizzo G., Júnior Araujo E., Tonni G. Asymptomatic acute massive abruptio placenta at 30 weeks' gestation in a primigravida with no risk factors – clinical presentation and management.215

Meloni P., Penna L., Pacella E., Simari T., Lai R., Bongiovi V., Conturso R., Júnior Araujo E., Tonni G. Cesarean section incision along the posterior uterine wall – an obstetric and surgical complication of an obstructed pelvis due to previous endometriosis304

Svobodová N., Kaščák P., Bojda M. Hemoragická cievna mozgová príhoda v gravidite108

Tian Y., Pei K., Bai J., Wang P. Primary perineal endometriosis – a case report and literature review40

Zapletal J., Maxová K., Halaška J. M., Rob L., Hruza M. Komplettní tubární potrat nevyžadující salpingektomii ..210

Kazuistika a přehledová práce

Hruza M., Robová H., Sehnal B., Babková A., Pichlík T., Drozenová J., Malíková H., Halaška J. M., Rob L. Malignizace extragenitálního ložiska endometriózy.486

Přehledové práce

Bajerová M., Hruban L. Pohyby pánevních kostí rodičky v průběhu vaginálního porodu335

Ballová Z., Gašparová P., Sitáš M., Dosedla E. A new perspective on Endometrial Carcinoma classification and management strategies in context of molecular subtypes.128

Brtnický T., Charadan Simono M. A., Koliba P., Malecová M., Dubová O., Hubka P., Zikán M. Uterovesical fistula and its treatment in Sub-Saharan Africa56

Břečka K., Sehnal B., Maxová M., Halaška J. M., Kepřtová K., Hruza M., Rob L., Mardešič T. Chronická endometritida – stále diskutovaný problém u neplodných žen.230

Crha T., Weinberger V., Minář L., Felsing M., Bednaříková M., Hausnerová J. Operační léčba recidivujících gynekologických zhoubných nádorů309

Duchoňová T., Fučík T., Dvořák J., Tintěra J., Kautznerová D., Švábík K., Mašata J. Pudendální neuralgie a zobrazovací metody496

Erdősová A., Gašparová P., Ballová Z., Dosedla E. Pôrodný plán – jeho právne a medicínske implikácie61

Erdősová A., Gašparová P., Ballová Z., Dosedla E. Cisársky rez na žiadost – kontroverzná požiadavka či právo pacientky?245

Frühauf F., Burgetová A., Lambert L., Němejcová K., Mára M., Fischerová D. Předoperační rozlišení děložních myomů a sarkomů319

Gašparová P., Ballová Z., Bačenkova D., Trebuňová M., Dosedla E. Trophoblast stem cells, trophoblast invasion, and organoids – advancements in gynecology151

Hruza M., Sehnal B., Halaška J. M., Drozenová J., Robová H., Pichlík T., Rob L. Nový staging karcinomu endometria – FIGO 2023120

Hudeček R., Mekiňová L., Šimová S., Bánovská L., Hledíková A. Metriky symptomatologie děložní myomatózy v klinické praxi144

Chmel R., Nováčková M., Pastor Z. Gynecological aspects that may affect the risk of preterm birth and the success of embryo transfers after uterus transplantation.493

Ivanková B., Kampe T., Baloghová J. Medziodborová spolupráca s dermatovenerológom – špecifická manažmentu hidradenitis suppurativa v gynekologickej praxi114

Jouzová A., Hruban L., Turek J., Jouza M., Gerychová R., Tureková T., Janků P. Možnosti prenatalní diagnostiky při stanovení prognózy sakrokocygeálního teratomu219

Koblížková M., Bretová P., Felsing M., Minář L., Bednaříková M., Weinberger V. Faktory zvyšující riziko malignity při nálezu endometriálního polypu v ultrazvukovém obraze44

Konečná H., Elišková Z., Honzová I. Nová doporučení k informování pacientů a dárců gamet v asistované reprodukci66

Kostka L., Hruban L., Morávková P. Těhotenská intrahepatální cholestáza405

Malecová M., Kabele P., Koliba P., Dubová O., Zikán M., Brtnický T. Trimodal prehabilitation in oncogynaecology224

Matraszek V. V., Heřman H., Hromadníková I. Význam antifosfolipidových protilátek v porodnictví237

Nováčková M., Chubanová N., Chmel R. Jr. Interlabial masses in newborn girls.411

Pastor Z. Ženský orgasmus, reprodukce a párové vztahy52

Procházka V., Skopelidou V., Romanová M., Klát J. Spontánní a postintervenční regrese HPV infekce děložního čípku400

Trávník P., Jeřeta M., Hüttelová R., Křen R., Landsmann L., Nesvadbová A., Tauwinklová G. Umělá aktivace pohybu spermií <i>in vitro</i> 134	Vybíhal V., Hruban L., Plevko M., Řápalová V., Jouzová A., Keřkovský M., Sova M., Fadrus P., Smrčka M. Péče o těhotenství a perinatální výsledky u těhotných žen se zavedeným shuntem pro hydrocefalus.....417	Novinky z pohledu hematologa Dulíček P. Vrozené trombofilní stavy a riziko venózního tromboembolizmu u žen užívajících hormonální antikoncepci424
Turcsányiová Z., Gašparová P., Ballová Z., Dosedla E. The impact of delivery mode on epigenetic changes in newborns and their health outcomes.....329	Lékové profily Fait T. Využití nitroděložního systému s levonorgestrelm v perimenopauze 156	Doporučené postupy Sekce pro léčbu endometriózy ČGPS ČLS JEP Diagnostika a léčba endometriózy..... 72
Turčan P., Pokorný P., Kepič P., Hambálek J., Entnerová P., Kvintová J., Sigmund M., Sedlatá Jurásková E., Fait T. Volné kyslíkové radikály a jejich role v andrologickém faktoru plodnosti páru 139	Slíva J. Kombinovaná kontraceptiva – na volbě estrogenu záleží 160	Dopis redakci Matsubara S. Forcible criticism – who's opinion is it?253
	Slíva J. Estrogenní léčba a činnost jater501	

JMENNÝ REJSTŘÍK

Akçali N.	269	Dvořák O.	261	Janoušková K.	188
Akgun H.	469	Elišková Z.	66	Jeřeta M.	134
Akhmedyanova U. G.	203	Entnerová P.	139	Jirsová S.	475
Akkuş F.	22, 180	Erdoğan Ö. M.	269	Jouza M.	219
Akkuş M.	22	Erdősová A.	61, 245	Jouzová A.	219, 417
Aldrighi M. J.	459	Etchebegere M. R.	298, 377	Júnior Araujo E.	34, 215, 304, 370, 459
Andrade A. G. S.	459	Ezveci H.	385	Kabele P.	224
Andrade M. F.	459	Fadrus P.	417	Kagánková Rákosová A.	282
Antão Aparecida K. P.	377	Fait T.	139, 156	Kališ V.	11
Anton M.	196	Fajmonová E.	475	Kallová V.	173
Ateş Ç.	445	Fanta M.	391	Kampe T.	114
Babková A.	486	Felsingner M.	44, 309, 439	Karaca G. S.	180
Bačenkova D.	151	Fernandes L. G.	459	Karagün Ş.	180
Bai J.	40	Feyereisel L.	479	Kaščák P.	108
Bajerová M.	335	Fischerová D.	319	Kautznerová D.	496
Ballová Z.	61, 128, 151, 245, 329	Firat F.	269	Kebapcilar.	385
Baloghová J.	114	Frühauf F.	319	Kepič P.	139
Bánovská L.	144	Fučík T.	496	Keprtová K.	230
Barcelos Macêdo C. A.	95	Gajdošová M.	173	Keřkovský M.	417
Baroková Ž.	360	Gardlo A.	89	Khamidullina G. Z.	203
Bartko B.	360	Gašparová P.	61, 128, 151, 245, 329	Klapilová K.	282
Bednaříková M.	44, 309	Gergely L.	396	Klát J.	400
Beňuš R.	360	Gerychová R.	219	Koblížková M.	44
Boháč V.	278	Gettse P.	349	Koliba P.	56, 224
Bojda M.	108	Gontijo C. L.	298	Konečná H.	66
Bondarev R.	102	Günday K. Ö.	269	Korbel' M.	396
Bongiovi V.	304	Gunenc O.	469	Korucu G. D.	469
Boyarsky Yu. K.	203	Guňka I.	293	Kostka L.	405
Brandejsová A.	479	Halaška J. M.	5, 120, 210, 230, 486	Krajcova A.	30
Bretová P.	44, 439	Hambálek J.	139	Kratochvilová.	475
Brizio R.	34, 215	Hanulíková.	479	Křižan V.	16
Brodák M.	293	Hašík L.	479	Křižanová K.	16
Brtnický T.	56, 224	Hausnerová J.	309	Krofta L.	89, 479
Brych O.	5	Havíř M.	11	Křen R.	134
Břečka K.	230	Havránek E.	196	Kučerová Daňková J.	282
Burgetová A.	319	Hejhalová N.	349	Kudela M.	282
Campaner B. A.	459	Heřman H.	237, 479	Kvintová J.	139
Cassella I.	34	Hledíková A.	144	Kyselická K.	360
Côbo de Castro E.	95	Hluchý A.	349	Laco J.	261
Conturso R.	34, 215, 304	Hoffmann P.	293	Lai R.	304
Coşkun A.	180	Holub P.	349	Lambert L.	319
Crha T.	309	Honzová I.	66	Landsmann L.	134
Crispim Arvelos C. P.	377	Horejskova S.	89	Lemrová A.	188
Čermáková E.	261	Hornová M.	391	Lojík M.	293
da Silva G. L. A. M.	459	Hromadníková I.	237	Lubusky M.	89
Dal Y.	180	Hruban L.	196, 219, 335, 405, 417	Luo C.	482
Danihel L.	396	Hruda M.	5, 120, 210, 230, 486	Malecová M.	56, 224
Daum O.	349	Hubka P.	56	Malíková H.	486
de Almeida Gomes M.	370	Hudeček R.	16, 144	Mandžáková M.	173
de Lima Almeida C.	377	Hurt K.	30	Mappa I.	215
de Sá Moreira A. R.	370	Hüttelová R.	134	Mára M.	319
de Souza Ferreira M. R. L.	298	Charadan Simonó M. A.	56	Marcolino A. L.	370
Dilbaz B.	445	Chen Y.	482	Mardešič.	230
Dogru S.	469	Cheredarchuk A.	102	Martins-Filho A.	377
Dosedla E.	61, 128, 151, 245, 329	Chmel R.	493	Mašata J.	278, 475, 496
Drozenová J.	5, 120, 486	Chmel R. Jr.	411	Matraszek V. V.	237
Dubová O.	56, 224	Chubanovová R.	411	Matsubara S.	253
Dudova A.	89	Chvátal R.	16	Matušíková Z.	173
Duchoňová T.	496	Ivanková B.	114	Maxová K.	210, 230
Dukonyová D.	360	Ivanová K.	188	McCullough L.	396
Dulíček P.	424	Jammal Prata M.	95, 377	Mei L.	482
Dvořák J.	496	Janků P.	219	Mekiňová L.	144

Melo Mendes A.	95	Presl J.	349	Špaček J.	261, 293
Meloni P.	34, 215, 304	Priščáková P.	396	Štelcl J.	282
Michal M.	349	Procházka M.	188	Štěpán M.	261
Michalová M.	349	Procházka V.	400	Švabík K.	278, 496
Micheletti Rua Misson A.	95	Proshchenko O.	102	Švajdler M.	349
Minareci Y.	451	Přáda J.	391	Ťápalová V.	417
Minář L.	44, 309, 439	Pšeničková A.	475	Tauwinklová G.	134
Moosová M.	475	Pšenková P.	173	Teplá O.	475
Morávková P.	405	Regendová A.	479	Themistocleous P.	5
Morlin Souto J.	95	Repiská V.	396	Tian Y.	40
Münzová D.	439	Rizzo G.	215	Tintěra J.	496
Murta Candido F. E.	95, 298, 377	Rob L.	5, 120, 210, 230, 486	Tomka M.	396
Mykytyuk A.	102	Roberta L.	34	Tonni G.	34, 215, 304
Němec M.	188	Robová H.	5, 120, 486	Trávník P.	134
Němejcová K.	319	Romanová M.	400	Trebuňová M.	151
Nessar Z. A.	180	Roubalová L.	89	Turcsányiová Z.	329
Nesvadbová A.	134	Russo D.	34	Turčan P.	139
Niu X.	482	Rušavý Z.	11	Turek J.	219
Nomelini Simões R.	95, 298, 377	Rymarchuk M.	102	Tureková T.	219
Nováčková M.	411, 493	Sedlatá Jurásková E.	139	Tutar S. M.	469
Nováková Martinec L.	282	Sehnal B.	120, 230, 486	Vaněček T.	349
Ondič O.	349	Seliuk M.	360	Vasyliuk S.	102
Ostatníková M.	173, 360	Serátor V.	173	Velarde Coca G. L.	370
Otano Santana S.	95	Shibaeva M.	16	Veverková Marinič A.	11
Otevřel P.	282	Sigmund M.	139	Vidošovičová M.	360
Pacella E.	304	Simari T.	34, 215, 304	Vybíhal V.	417
Paltacı I. Ş.	269	Sitáš M.	128	Waldauf P.	5
Papcun P.	173	Skopelidou V.	400	Wang P.	40
Pastor Z.	52, 493	Slavičková M.	261	Weinberger V.	44, 309, 439
Pei K.	40	Slavík P.	349	Yalçın Ş. G.	269
Penna L.	304	Slíva J.	160, 501	Yuvanc O. H.	451
Pešl M.	439	Smažinka M.	11	Zabrodina V. Y.	203
Petera J.	293	Smrčka M.	417	Záhumenský J.	173, 360
Pichlík T.	5, 120, 486	Souza Ferreira B. F.	95	Zapletal J.	210
Pilka R.	188	Sova M.	417	Zikan M.	30, 56, 224
Plevko M.	417	Straková-Peteříková A.	349	Žižka Z.	391
Pokorný P.	139	Svobodová N.	108		
Polónyiová K.	360	Šimová S.	144		

VĚCNÝ REJSTŘÍK

#Enzian 2021	16	endometrioid adenocarcinoma	298	infertility	203
abnormální děložní krvácení	44	endometriom	16	informovaný souhlas	66
abruptio placenta	215	endometriosis	40, 188, 377, 385	informovaný súhlas	61, 245
absolute uterine factor infertility	493	endometrióza	486	interlabial mass	411
acute fetal distress	215	endometrium	269, 349	intraocular pressure	30
aktualizace	120	Enhanced Recovery After Surgery	224	IVF	475
Alpha-smooth muscle actin	95	epigenetics	329	játra	501
anemie plodu	479	epigenetika	261	karcinom děložního čípku	400
aneuploidy	396	estetrol	501	karcinom děložního hrdla	309
anti-β2-glykoprotein I protilátky	237	estradiol	501	karcinom endometria	5, 44, 120, 309, 439
antibiotika	230	estrogeny	501	karcinom ovaria	309
antifosfolipidové protilátky	237	ethinylestradiol	501	kardiovaskulární komplikace	439
antifosfolipidový syndrom	237	etioly	360	kisspeptin	269
antikardiolipinové protilátky	237	extragenitální léze	486	klitoris	52
arterie	293	fecal incontinence	102	komplexný manažment	114
asistovaná reprodukce	66	female inmates	459	konizace	400
autism spectrum disorder	360	fetální tumory	219	kontranutace	335
autoimunitný zápal	114	fibrilace síní	439	kurzy	196
bezpečnost	501	fibroblast activation protein alpha	95	kvalita života	282
biliary atresia	482	FIGO	120	kyčelní klouby	335
biopsie	319	FIGO classification	34	kyselina ursodeoxycholová	405
blood cell count	95	forensic case	445	laboratorní markery	319
bone neoplasm	298	genital prolapse	411	laparoskopická sakrokolpopexie	278
caesarean section	56, 173	gestational hypertension	89	laparoskopie	210
cantholysis	30	grade tumoru	5	lateral canthotomy	30
case report	40, 482	gravidita	108, 475	léčba	486
cesarean section	329, 370	gynekologie	196	live birth	469
cisársky rez	245	HaLP score	180	LNG-IUS	424
colposcopy	459	hCG	210	lumboperitoneální shunt	417
computed tomography	34	hematom	479	lupus antikoagulans	237
constipation	102	hematurie	293	magnetic resonance imaging	34
copeptin	89	hemoragická cievna mozgová príhoda ..	108	magnetická rezonance	319, 496
cytokines	377	hidradenitis suppurativa	114	maligní transformace	486
časné novorozenecké úmrtí	479	high-risk pregnancies	370	malignita	293
dárčovství gamet	66	highly purified human menopausal gonadotropin	469	manažment cievnej mozgovej príhody ..	108
děložní sarkom	319	histopathological examination	215	materská volba	61
detekce sentinelové uzliny	5	hormonální antikoncepce	424	meiotické vřeténko	475
diabetes mellitus	439	hormonální substituční terapie	156	menopauza	156
diagnostika	486	HPV	459	metylace	261
diagnóza	282	hydrocefalus	417	Mismatch-repair	128
diplopia	30	hydrocolpos	411	molecular classification	128
direct trocar entry	451	hydrops plodu	479	molekulární klasifikace	120, 349
direct trocar insertion	451	hymenal cyst	411	momentální stav	196
diskrepance	16	hyperplazie endometria	261	motilita	134
DNA analysis	396	hypertenze	439	mužská neplodnost	139
DNA fragmentace	139	hysterectomy	128	myom	319
DNA isolation	385	hysteroskopie	230	neplodnost	230, 282
DNA methylation	329	childbirth	102	nepostupující porod	335
dysfunkční orgasmus	52	chronická endometritida	230	nervus pudendus	496
dysplazie děložního čípku	400	chronická pánevní bolest	496	neurodevelopmental disorder	360
EHP-30	188	imunohistochemie	269, 298	newborn	411
ektopické těhotenství	210	immunology	377	newborn condition	173
emergency cesarean section	215	imunochistochemie CD 138	230	nežádoucí účinky	501
endometrial cancer	128	in vitro fertilizace	134	NGS	349
endometrial polyps	269	in vitro fertilization	173, 469	nitroděložní systém s levonorgestrem ..	156
endometriální karcinomy	349	induction of labor	370	nitrolební krvácení	479
endometriální polyp	44			no risk factors	215

nulliparity	493	prehabilitation	224	těhotenská intrahepatální cholestáza	405
Numeric Rating Scale	188	prenatal development	360	těhotenství	391, 417
nutace	335	prenatální diagnostika	219	teofylin	134
obezita	439	preterm delivery	493	teratogens	360
obstetrics and gynecology	445	primary	40	The Cancer Genome Atlas Research Network	128
occult carcinoma of the cervix	34	prison	459	thin endometrium	203
oocyt	475	prognóza	219	treatment	188
operační léčba	309	prolaps orgánů pánevního dna	278	trisomy 16	396
orbital compartment syndrome	30	prolaps pánevních orgánů	11	tromboembolická nemoc	156
organoids	151	prolapsed ectopic ureterocele	411	trombofilie	424
orgazmus	52	psychological resilience	22	trophoblast invasion	151
ovariální forma endometriózy	16	pubendální neuralgie	496	trophoblast stem cells	151
ovarian neoplasms	377	quality of life	188	tubární potrat	210
p53	128	recidiva	309	twin pregnancy	173
pain	188	recombinant follicle stimulating hormone	469	<i>TWIST1, GATA4, MUS81, NTRK1</i>	261
Palmer's point	451	reference ranges	89	ultrazvuk	219, 319
pandemic-related fear	22	reprodukce	52	ureter	293
pánev	335	reprodukční výsledky	230	urethral prolapse	411
pánevní roviny	335	retrobulbar hemorrhage	30	uric acid	180
Pap smear	459	reverse-transcription PCR	269	uric acid-creatinine ratio	180
papilomavirus	400	rhabdomyosarcoma	411	urinary incontinence	56
paraurethral cyst	411	risk factors	102	urinary systém malformation	482
pathology	34	rizikové faktory	44	uterine cervical neoplasms	95
patologie spermií	139	rodina	66	utero-vesical fistula	56
pelvic adhesion	304	safe abdominal access	451	uterus didelphys	391
pelvic endometriosis	304	sakrohysterokolpopexie	11	uterus transplantation	493
perinatal outcomes	370	sakrokocygeální teratom	219	vaginal atresia	482
perineum	40	sekvenování nové generace	349	vaginal delivery	173
peripartální hysterektomie	391	sexual assault	445	vaginal stricture	493
píštěl	293	sexuální dysfunkce	52	vaginální porod	335
placental histomorphology	396	sexuální fungování	282	vaginální tamponáda	11
Platelet-rich autoplasm	203	shunt	417	vasopressin	89
plazmatické buňky	230	simulace	196	vaspin <i>RS2274907</i>	385
polární tělísko	475	SNP	385	včasná diagnostika	114
POLE mutation	128	spermie	134	velikost polypu	44
polyhydramnion	479	stage tumoru	5	ventrikuloatriální shunt	417
poor ovarian reserve	469	staging	120	ventrikuloperitoneální shunt	417
poradenství	66	stagingová klasifikace	16	Veress needle	451
pôrod	61	sterilita	139	violence against women	445
pôrodná bolesť	245	stresová inkontinence moči	278	voľba pôrodu	245
porodnictví	196	subdurální hematom	479	volné kyslíkové radikály	139
pôrodný plán	61	surgical oncology	224	vzdělávací metody	196
posterior cesarean section	304	sympomy děložních myomů	144	zhoubný nádor vulvy	309
potrat	210	špecifiká v ženské populácii	114	zobrazovací metody	496
práva dětí	66	tamoxifen	44	ženy a muži	282
preeclampsia	89, 180	targeted therapy	128	žiadost matky	245
pregnancy	22, 89, 102			žlučové kyseliny	405
pregnancy complications	151				

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT
JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační činnost:
odborné knihy
a časopisy pro lékaře
a specialisty



webové portály
se zdravotnickou
tematikou



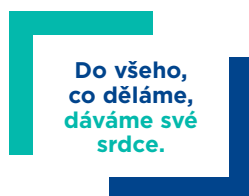
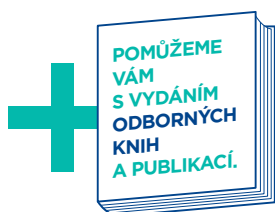
kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line kongresového
zpravodajství



originální kongresové
zpravodajství



pořádání tiskových
konferencí
nebo kulatých stolů



Care Comm
we care...

V případě zájmu se na nás
neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz

Care Comm s.r.o. nabízí předplatné následujících odborných titulů:



Florence
450 Kč/rok (6 čísel)



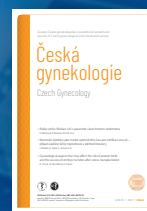
**Cesk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok (6 čísel)



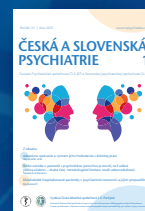
**Gastroent
Hepatol**
600 Kč/rok (6 čísel)



Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



**Čes a slov
Psychiat**
6 čísel



Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



**Transfuzie
Hematol Dnes**
550 Kč/rok (4 čísla)



**Otorinolaryngol
Foniatr**
825 Kč/rok (4 čísla)



Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



Ces Urol
4 čísla

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

Česká gynekologie

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc

Předseda ČGPS ČLS JEP

MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D.
Centrum ambulantní gynekologie
a primární péče, Brno

Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

Zástupkyně vedoucího redaktora

MUDr. Alexandra Šínská
Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc

Redakční rada

prof. MUDr. David Cibula, CSc.
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

prof. MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Michael J. Halaška, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika
3. LF UK a FNKV, Praha

prof. MUDr. Martin Huser, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Porodnická a gynekologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

prof. MUDr. Vladimír Kališ, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

MUDr. Petr Kovář

GYNPRENATAL, Havířov

prof. MUDr. Ladislav Krofta, CSc., MBA

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

prof. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Jiří Presl, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF OU a FN Ostrava

doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Zahraniční členové

prof. Edgar Hernandez-Andrade, MD, Ph.D.
Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

prof. Francesc Figueras, MD, Ph.D.

Centro de Medicina Fetal, Clínic Barcelona, Spain

doc. MUDr. Miroslav Korbel, CSc.

I. gynekologicko-přodnická klinika
LF UK a UN Bratislava, Slovensko

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.

Gynekologicko-přodnická klinika, FN Nitra, Slovensko

prof. Kypros Nicolaides, BSc, MBBS, MRCOG

King's College London, United Kingdom

prof. Aris Papageorgiou, MD, Ph.D.

NDOG, Women's Centre, John Radcliffe Hospital,
Oxford, United Kingdom

prof. Walter James Prendiville, MD, Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynaecology,
Coombe Hospital, Dublin, Ireland

prof. Jiri David Sonek, MD, RDMS

Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio, USA

prof. Roberto Romero, M.D., D.Med.Sci

Perinatology Research Branch,
NICHD/NIH, Detroit, USA
Editor in chief for Obstetrics, AJOG

prof. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD., MPH

II. Gynekologicko-přodnická klinika
LF UK a UN Bratislava, Slovensko

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2025, ISSN (Print) 1210-7832, ISSN (online) 1805-4455

Česká gynekologie

Vydavatel: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31,
120 26 Praha 2

Nakladatel: Care Comm s.r.o.,
Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Pavla Hrabcová
e-mail: pavla.hrabcova@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor

Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová

Vychází 6x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč a pro SR
je 25,8 €.

**Objednávka předplatného ČR i SR
na adrese:** predplatne@carecomm.cz

On-line verze časopisu je přístupná na adrese
www.cs-gynekologie.cz.

**Informace o podmínkách inzerce poskytuje
a objednávky přijímá:** Kateřina Hanáková,
e-mail: katerina.hanakova@carecomm.cz.

Rukopisy nahrávejte přes redakční systém
Open Journal System na adrese
<https://redakce.carecomm.cz/cgyn>.
Zaslané příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné
nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že
za obsah a jazykové zpracování inzerátů
a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná
část tohoto časopisu nesmí být kopírována
a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem,
ať již mechanickým nebo elektronickým,
vč. pořizování fotokopií, nahrávek,
informačních databází na magnetických
nosičích bez písemného souhlasu vlastníka
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Toto číslo vychází 28. 2. 2025.

www.cs-gynekologie.cz

XXXI. KONGRES

Slovenskej
gynekologicko-pôrodníckej
spoločnosti SLS

www.sgps.sk

www.sgps-kongres.sk



SK SaPA

Slovenská komora sestier
a pôrodných asistentiek

15. - 17. 5. 2025
DOM UMENIA, Košice

Agentúra KAMI, s.r.o.

Letná 82/75, 052 01 Spišská Nová Ves

Tel.: +421 948 656 488

email: agenturakami@agenturakami.sk

agentúra
KAMI



XXXIII. konference sekce gynekologické endoskopie ČGPS ČLS JEP 2025 se zahraniční účastí

23. – 25. říjen 2025

Clarion Congress Hotel Olomouc

