

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Diagnostika a terapie intrauterinních patologií spojených s těhotenstvím

MUDr. Lucie Švabíková

Praha 2015

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Školitel: As. MUDr. Zdeněk Žižka, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dní před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

ABSTRAKT

Úvod:

Sekundární poporodní krvácení se vyskytuje u 0,7-1% všech porodů. U většiny těchto žen je v děloze prokázána reziduální těhotenská tkáň, která je často řešena opakovanými nitroděložními intervencemi (RCUI). Ty sebou nesou vysoké riziko vzniku nitroděložních adhezí a jejich časné odhalení a řešení může být pro další fertilitu pacientek klíčové.

Soubor a metodika:

Do souboru pacientek bylo celkem zařazeno 188 žen po porodu a potratu. Všechny pacientky byly vyšetřeny 6 týdnů po porodu ultrasonograficky a 3-4 měsíce po porodu hysteroskopicky v ambulantním režimu bez anestezie. Popsané nitroděložní patologie (rezidua, adheze) byly ve stejném kroku také řešeny.

Výsledky:

V případech suspektního nebo patologického ultrasonografického nálezu byla těhotenská rezidua prokázána v 66% resp. v případech závažných rezidií v 96%, se senzitivitou 85% a specificitou 85%. V našem souboru byl normální ultrazvukový nález popsán u 74% pacientek a ve skupině závažných adhezí dokonce u 94%.

Klinicky se projevilo 72% resp. 84 % ponechaných těhotenských rezidií. Nitroděložní adheze se klinicky nijak neprojevily. Množství ponechaných velkých rezidií se s časovým odstupem RCUI od porodu zvyšovalo (10% vs. 30%). Pokud bylo nutné výkon (RCUI) v šestinedělí opakovat, byla velká rezidua opět ponechána ve 20 resp. 41% případů. Hysteroskopická resekce závažných rezidií i adhezí měla minimální riziko komplikací a nových adhezí.

Závěr:

Ultrazvukové vyšetření po šestinedělí velmi přesně diagnostikuje těhotenská rezidua v dutině děložní, ne však nitroděložní adheze. Hysteroskopické odstranění těhotenských rezidií a závažných adhezí je neinvazivní a bezpečné, jejich množství s časovým odstupem výkonu od porodu roste.

Klíčová slova:

Dutina děložní, těhotenská rezidua, nitroděložní adheze, hysteroskopie, ultrazvuk, šestinedělí

ABSTRACT

Introduction:

Actually 0.7-1 percent of all deliveries can be followed by secondary uterine bleeding. There is a residual trophoblastic tissue diagnosed in most of these cases and it is often managed by repeat intrauterine interventions. These operations are connected with high risk of formation of intrauterine adhesions and their early diagnosis and management can be important for next fertility.

Material and methods:

There were generally 188 patients included into the study. All patients underwent ultrasonographic examination in 6 weeks after delivery and ambulant hysteroscopy after next 2 months without anesthesia. Described intrauterine pathologies (residual tissue and adhesions) were managed in one step.

Results:

In cases with suspect ultrasonographic finding, the retained trophoblastic tissue was diagnosed by hysteroscopy in 66 percent vs. in 96 percent with sensitivity 85 percent and specificity 85 percent. Patients with intrauterine adhesions had normal ultrasound finding in 74 percent and it did not recognized patients with severe adhesions in 94 percent. Clinical signs had generally 72 percent of patients with diagnosed left residual tissue. Number of severe residual tissue is increasing with delay of instrumental evacuation from delivery (10 vs. 30 percent). When is necessary to repeat the operation within puerperium, the success of evacuation of the trophoblastic tissue is decreasing (residual tissue is described in 20 vs. 40 percent). Hysteroscopic resection of severe residual tissue and adhesions had minimal risk of complications and re-adhesions.

Conclusion:

Our study shows that transvaginal ultrasound after puerperium is able to diagnose retained trophoblastic tissue in uterus but not intrauterine adhesions. Hysteroscopic resection of trophoblastic tissue and severe adhesions is non-invasive and safe. Number of pathologies is increasing with interval from delivery.

Keywords:

Uterine cavity, residual trophoblastic tissue, intrauterine adhesions, hysteroscopy, ultrasound, puerperium

OBSAH:

1.	ÚVOD	4
2.	CÍLE A HYPOTÉZY PROJEKTU.....	4
3.	MATERIÁL A METODIKA.....	5
3.1.	SOUBOR.....	5
3.2.	METODIKA ULTRAZVUKOVÉHO VYŠETŘENÍ.....	5
3.3.	METODIKA HYSTEROSKOPICKÉHO VYŠETŘENÍ	5
4.	VÝSLEDKY	6
4.1.	ULTRAZVUK V DIAGNOSTICE NITRODĚLOŽNÍCH PATOLOGÍÍ	6
4.2.	HODNOCENÍ Vlivu HYSTEROSKOPICKÉ OPERACE NA DUTINU DĚLOŽNÍ	7
4.3.	Vliv ČASOVÁNÍ A POČTU DĚLOŽNÍCH REVIZÍ (RCUI) NA TVORBU IU PATOLOGÍÍ	8
4.4.	Vliv POUZE ČASOVÁNÍ NITRODĚLOŽNÍHO VÝKONU NA TVORBU IU PATOLOGÍÍ	10
5.	DISKUZE.....	12
5.1.	ULTRAZVUK PO ŠESTINEDĚLÍ V DIAGNOSTICE NITRODĚLOŽNÍCH PATOLOGÍÍ	12
5.2.	ZHODNOCENÍ Vlivu ČASNÉHO HYSTEROSKOPICKÉHO VÝKONU NA DUTINU DĚLOŽNÍ	12
5.3.	POROVNÁNÍ JEDNOTLIVÝCH SKUPIN PACIENTEK S ANAMNÉZOU RCUI PO PORODU A V ŠESTINEDĚLÍ	13
6.	ZÁVĚR.....	14
7.	SOUHRN HYPOTÉZ	15
8.	DOPORUČENÍ.....	15
9.	POUŽITÁ LITERATURA	16
10.	SEZNAM PUBLIKACÍ S TÉMATIKOU VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI S IF.....	17
11.	SEZNAM PUBLIKACÍ S TÉMATIKOU VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI BEZ IF.....	17
12.	SEZNAM PUBLIKACÍ BEZ VZTAHU K DISERTAČNÍ PRÁCI S IF.....	17
13.	SEZNAM PUBLIKACÍ BEZ VZTAHU K DISERTAČNÍ PRÁCI BEZ IF	17

1. ÚVOD

Poporodní komplikace se objevují přibližně u 10 % rodiček. Primární krvácení (do 24 hodin) je nejčastěji způsobeno děložní hypotonií, tonií nebo zadržnými částmi placenty. Sekundární poporodní krvácení (více než 24 hodin po porodu) se vyskytuje asi v 0,7-1% všech porodů a nejčastěji mezi 5. a 15. dnem po porodu, u většiny žen je v děloze prokázána reziduální těhotenská tkáň (1, 2). Nejedná se tedy o tak vzácnou situaci a po pokusu o konzervativní terapii uterotoniky je i v současné době stále standardním postupem instrumentální revize dutiny děložní (RCUI). Ženy často podstupují opakované nitroděložní výkony spojené s krevními převody, intenzivní uterotonickou terapií, dlouhodobou hospitalizací nebo dokonce hysterektomií.

Opakované nitroděložní intervence spojené s těhotenstvím sebou nesou vysoké riziko vzniku nitroděložních adhezí (tzv. Ashermanův syndrom) a jejich časné odhalení a řešení může být pro další fertilitu pacientek klíčové. Ashermanův syndrom je onemocnění záluďné – amenorea u mnoha žen po porodu, způsobená laktací je fyziologická a pacientka se svým ošetřujícím lékařem začnou obtíže řešit často nejdříve s ročním či dvouletým odstupem od primárního výkonu. V této době jsou však již adheze velmi pevné, původní anatomické vrstvy děložní stěny setřelé, management středně a velmi závažných stupňů tohoto onemocnění je obtížný, technicky náročný a jeho prognóza špatná. Proto je důležité identifikovat rizikovou skupinu pacientek po instrumentálních nitroděložních výkonech v souvislosti s graviditou, u kterých časné ultrazukové vyšetření a následná hysteroskopie může diagnostikovat a řešit závažný stupeň Ashermanova syndromu s minimálním vlivem na další fertilitu(3, 4).

2. CÍLE A HYPOTÉZY PROJEKTU

Cíl 1: Včasné diagnostikovat možná těhotenská rezidua a nitroděložní adheze u pacientek s komplikovanou III. dobou porodní pomocí ultrasonografie. Porovnat jejich ultrasonografický s hysteroskopickým nálezem a pomocí výsledků stanovit doporučený postup v časné diagnostice těchto nitroděložních patologií. Korelovat klinické obtíže s nitroděložním nálezem.

Hypotéza 1: Ultrazukové vyšetření bude užitečné a přesné v případě stanovení těhotenských reziduí. Nitroděložní adheze nebude možné spolehlivě odhalit.

Cíl 2: Při nálezu těhotenských reziduí nebo nitroděložních adhezí je v jednom kroku operačně odstranit. Vliv hysteroskopického výkonu na dutinu děložní bude zhodnocen následnou kontrolní hysteroskopií a hodnotit budeme také počet komplikací hysteroskopického výkonu.

Hypotéza 2: Kontrolní hysteroskopie potvrdí minimální invazivitu a bezpečnost hysteroskopické resekce reziduí. Předpokládáme, že časná hysteroskopická resekce adhezí bude mít malé procento recidiv mírného stupně a minimální komplikace.

Cíl 3: Pomocí hysteroskopie porovnat skupinu žen, které prodělaly instrumentální revizi těsně po porodu a v šestinedělí. Zhodnotit vliv časování výkonu na množství nitroděložních patologií – těhotenských reziduí a adhezí.

Hypotéza 3: Zásadní vliv na vznik intrauterinních adhezí (IUA) bude mít časový odstup od porodu a počet výkonů v anamnéze.

3. MATERIÁL A METODIKA

3.1. Soubor

Do souboru pacientek bylo zařazeno 188 žen. 100 pacientek prodělalo komplikovanou III. dobu porodní (instrumentální revizi dutiny děložní po porodu, RCUI), 35 žen nitroděložní výkon v průběhu šestinedělí, 32 operační výkon těsně po porodu /potratu a v šestinedělí a 21 žen po porodu a v šestinedělí nepodstoupilo žádný nitroděložní výkon.

V průběhu vyšetřovacího procesu jsme zjistili, že skupinu žen s anamnézou instrumentální revize v šestinedělí (n=66) lze rozdělit na dvě části - do první skupiny byly zařazeny pacientky, které prodělaly jednu RCUI v šestinedělí (n=34) do druhé skupiny pacientky, které podstoupily více výkonů – RCUI těsně po porodu a v šestinedělí (n=32). Hodnotili jsme tedy nejen vliv časování ale i opakování výkonu na tvorbu nitroděložních adhezí.

3.2. Metodika ultrazvukového vyšetření

Všechny pacientky byly vyšetřeny 6 týdnů po porodu ultrasonograficky, transvaginální 7.5 Mhz sondou. Podle ultrasonografického popisu **anteroposteriorního rozměru** obsahu dutiny děložní byly pacientky rozděleny do 3 skupin - 1. **normální** – do 5mm, 2. **suspektní** hyperechogenní obsah mezi 5-10mm, bez cévní peruze v děložním obsahu a jako 3. **patologický** - bude-li hyperechogenní obsah dutiny děložní v AP projekci větší než 10 mm a v případě přítomnosti cévní peruze v obsahu.

Tyto klinické obtíže (febrilie, bolesti a nepravdělné krvácení) byly statisticky korelovány s nitroděložním nálezem.

3.3. Metodika hysteroskopického vyšetření

U všech pacientek byla hysteroskopie provedena v průběhu 3-4 měsíců po porodu, pomocí 3mm tenkého hysteroskopu v ambulantním režimu bez anestezie. Těhotenská rezidua byla hodnocena jako malá do 15mm a velká nad 15mm v jednom rozměru. Při nálezů velkých těhotenských reziduí byly pacientky převedeny do celkové anestezie, a byl použit resektoskop s bipolární „LOOP“ kličkou. Všechny operované ženy s velkými těhotenskými reziduy byly kryty během výkonu antibiotiky.

Byla také popsána event. přítomnost nitroděložních adhezí. K jejich definici bylo využito hysteroskopické klasifikace nitroděložních adhezí Evropské společnosti pro Gynekologickou Endoskopii (ESGE rev. 1995). Ve vztahu k této klasifikaci byly popsány adheze rozděleny do dvou skupin – mírné – ESGE gr.I-II a závažné ESGE gr. III-IV. Kontrolní hysteroskopie byla doporučena všem pacientkám, které prodělaly hysteroskopickou resekci velkých těhotenských reziduí nebo resekci závažného stupně nitroděložních adhezí ESGE gr. III. -IV. Výkon byl proveden s odstupem 4-6 týdnů od primárního výkonu v ambulantním režimu 3mm tenkou bez anestezie.

4. VÝSLEDKY

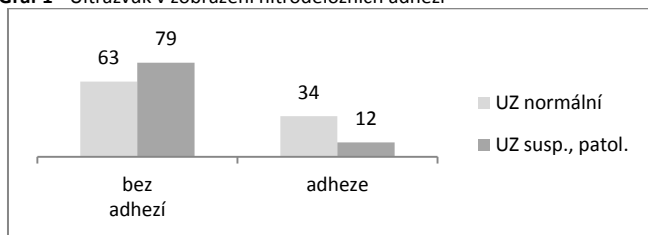
4.1. Ultrazvuk v diagnostice nitroděložních patologií

Ultrazvuk v diagnostice nitroděložních adhezí

Tabulka 1 - Ultrazvuk v.s. hysteroskopie v zobrazení nitroděložních adhezí

Přítomnost adhezí dle UZ versus HSK		HSK		
		Bez adhezí	Adheze	Celkový součet
UZ	UZ normální	63	34	97
	UZ suspektní	79	12	91
	Celkový součet	142	46	188

Graf 1 - Ultrazvuk v zobrazení nitroděložních adhezí



V našem souboru mělo 74% pacientek s adhezemi normální ultrazvukový nález v dutině děložní a ve skupině velkých adhezí dokonce 94%.

Lze tedy uzavřít, že dle našich dat není vhodné používat ultrazvukovou metodu transvaginální sondou po šestinedělí ke zjištění přítomnosti či nepřítomnosti adhezí

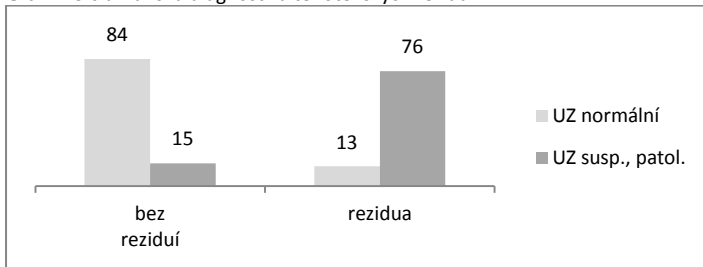
(p-value=0,000), se senzitivitou 26%, specifivitou 44%, PPV 13%, NPV 65% (Cohen kappa koeficient -0,222).

Ultrazvuková diagnostika těhotenských reziduí

Tabulka 2 - Ultrasonografie v.s. hysteroskopie v diagnostice těhotenských reziduí

Přítomnost adhezí dle UZ versus HSK		HSK		
		Bez reziduí	Rezidua	Celkový součet
UZ	UZ normální	84	13	97
	UZ suspektní	15	76	91
	Celkový součet	99	89	188

Graf 2- Ultrazvuková diagnostika těhotenských reziduí



V případě suspektního ultrasonografického nálezu byla těhotenská rezidua prokázána v 66%, pokud byl nález hodnocen jako patologický, pak byla rezidua přítomna v 96%.

Lze uzavřít, že dle našich dat lze ultrazvukovou metodu transvaginální sondou po šestinedělí **doporučit** ke zjištění přítomnosti či nepřítomnosti těhotenských reziduí (p-value=0,850), se senzitivitou 85%, specifivitou 85%, PPV 84%, NPV 87% (Cohenův kappa koeficient 0,702).

4.2. **Hodnocení vlivu hysteroskopické operace na dutinu děložní**

Skupina pacientek po resekci velkých těhotenských reziduí

Kontrolní second- look (SL) hysteroskopie byla provedena u 46 pacientek. U 16 žen (35.6%) byl popsán normální nitroděložní nález, u 29 pacientek (64.4%) malá rezidua, která byla ihned řešena resekcí bez anestezie. Nebyl popsán žádný sekundární adhezivní proces v dutině děložní.

Pouze u jedné ženy (1.7%), se nepodařilo výkon hysteroskopicky uskutečnit a byla ze souboru vyřazena. Závažnou komplikaci jsme zaznamenali pouze u jedné pacientky (1.7%) – u ženy po 2 císařských řezech došlo k iatrogení perforaci bipolární kličkou v místě zeslabené hysterotomie, na kterou pevně adherovala těhotenská rezidua. Pacientka byla ošetřena laparoskopicky suturou drobného perforačního otvoru. Při hysteroskopické kontrole nebyl viditelný defekt v místě předchozí sutury.

U žádné pacientky nebylo nutno podat další intenzivní uterotonickou terapii nebo krevní deriváty. U všech pacientek byla reziduální těhotenská tkáň verifikována histologicky. Nevyskytly se žádné zánětlivé komplikace v souvislosti s hysteroskopickou operací.

Skupina pacientek po resekci závažných nitroděložních adhezí

Závažné adheze jsme rozrušili u 16 pacientek, u 9 pacientek byla provedena SL hysteroskopie. Primární výkon byl proveden bez anestezie v ambulantním režimu, průměrný operační čas byl 7 minut (4-12min), adheze byly resekovány pomocí kleští a nůžek a u všech pacientek byly vizualizována obě tubární ústí. Hysteroskopie proběhly bez komplikací.

Při kontrolní hysteroskopii bylo bez adhezí 5 žen (55.6%), jedna pacientka (11.1%) měla adheze ESGE I. a 3 ženy (33.3%) ESGE gr. II.

4.3. Vliv časování a počtu děložních revizí (RCUI) na tvorbu IU patologií

Statisticky jsme porovnávali 3 skupiny pacientek: Do skupiny 1 byly zařazeny pacientky s RCUI těsně po porodu, do skupiny 2 pacientky s RCUI v šestinedělí (6N) a do skupiny 3 pacientky, které podstoupily opakovaný výkon (RCUI po porodu a RCUI v šestinedělí).

Porovnání anamnestických dat ve třech jednotlivých skupinách

Vzhledem k možnému vlivu na tvorbu nitroděložních adhezí, jsme porovnali jednotlivé skupiny mezi sebou v počtu gravidit, parit, počtu nitroděložních výkonů a kojení. Tedy parametrů, které by mohly výsledky přímo ovlivnit.

Jednotlivé skupiny pacientek se nelišily v údajích o graviditě (p-value = 0,455), paritě (p-value = 0,485) a počtu intrauterinních intervencí v anamnéze (p-value = 0,485). Percentuelní zastoupení žen bez adhezí a s adhezemi je stejné pro kojící i nekojící ženy (p-value = 0,915).

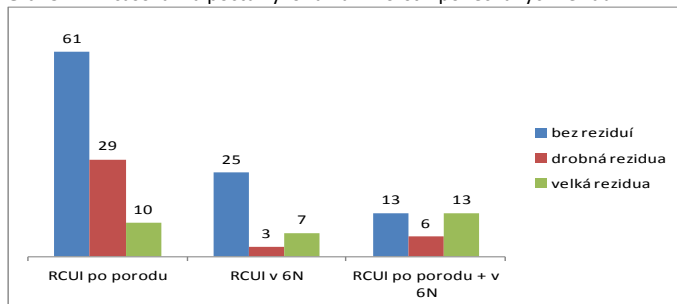
Vliv časování a počtu výkonů na množství ponechaných reziduí

Celkový počet analyzovaných pacientek je 167 (21 pacientek bez IU výkonu bylo vyloučeno z analýzy).

Tabulka 3- Vliv časování a počtu výkonů na množství ponechaných reziduí

IU výkon	HSK - rezidua			
	Bez reziduí	Drobná rezidua	Velká rezidua	Celkový součet
RCUI po porodu	61	29	10	100
RCUI v 6N	25	3	7	35
RCUI po porodu+v 6N	13	6	13	32
Celkový součet	99	38	30	167

Graf 3 - Vliv časování a počtu výkonů na množství ponechaných reziduí



Z našich dat vyplývá, že se jednotlivé skupiny statisticky významně lišily v počtu ponechaných reziduí – ve skupině 1 (RCUI po porodu) byla rezidua přítomna ve 39 % (závažná v 10%), ve skupině 2 (RCUI v šestinedělí) byla těhotenská rezidua zjištěna ve 29% (závažná v 20%) a ve 3. skupině (RCUI po porodu a v šestinedělí) byla rezidua prokázána v 59% (závažná ve 41%) (p-value = 0,000).

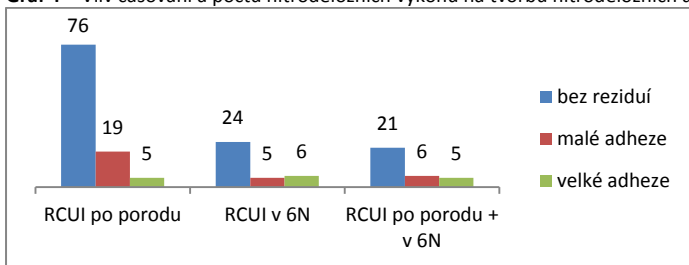
Vliv časování a počtu IU výkonů na tvorbu nitroděložních adhezí

Celkový počet analyzovaných pacientek je 167, jelikož 21 pacientek bez IU výkonu bylo vyloučeno z analýzy.

Tabulka 4 - Vliv časování a počtu nitroděložních výkonů na tvorbu nitroděložních adhezí

Vliv časování IU výkon	HSK			
	Bez reziduí	Malé adheze	Velké adheze	Celkový součet
RCUI po porodu	76	19	5	100
RCUI v 6N	24	5	6	35
RCUI po porodu+v 6N	21	6	5	32
Celkový součet	121	30	16	167

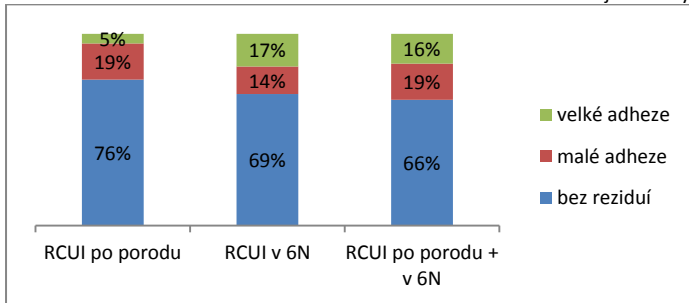
Graf 4 - Vliv časování a počtu nitroděložních výkonů na tvorbu nitroděložních adhezí



Celkový počet adhezí se v jednotlivých skupinách neliší, ale rozdíl byl prokázán v zastoupení velkých adhezí (5 % v.s. 16% resp. 17%). (p-value = 0,179).

Na základě následujícího grafu, který znázorňuje relativní rozložení závažnosti adhezí v jednotlivých skupinách, se lze domnívat, že rozložení závažnosti nebude stejné pro všechny skupiny a lze předpokládat rozdíl mezi skupinou RCUI po porodu a ostatním skupinami. viz níže.

Graf 5 - Grafické znázornění relativního rozložení závažnosti adhezí v jednotlivých skupinách



4.4. Vliv pouze časování nitroděložního výkonu na tvorbu IU patologií

Vzhledem ke shodnému procentu adhezí celkově a závažných adhezí ve skupině 2 (RCUI v šestinedělí) a ve skupině 3 (RCUI po porodu a v šestinedělí), jsme tyto skupiny sloučili a znovu statisticky zhodnotili.

Anamnestická data

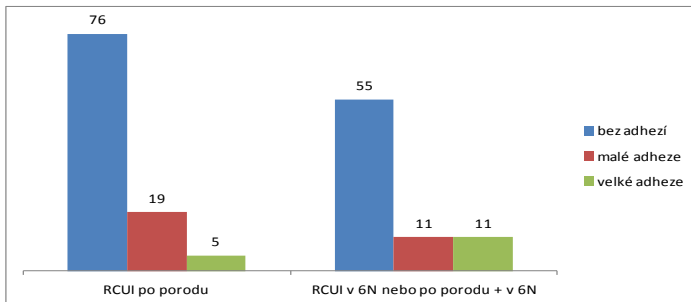
Soubor se neliší v demografických údajích – v paritě (p-value = 0,6757), graviditě (p-value = 0,6757) a v počtu IU výkonů (p-value = 0,2046). Bylo stejné rozložení počtu patologií i v obou skupinách kojících a nekojících žen.

Vliv časování na množství nitroděložních adhezí

Tabulka 5 - Vliv časování na množství nitroděložních adhezí

Vliv časování na adheze	HSK 1. fáze – adheze			
	Bez adhezí	Malé adheze	Velké adheze	Celkový součet
RCUI po porodu	76	19	5	100
RCUI v 6N nebo po porodu + v 6N	45	11	11	67
Celkový součet	121	30	16	167

Graf 6 - Vliv časování na množství nitroděložních adhezí



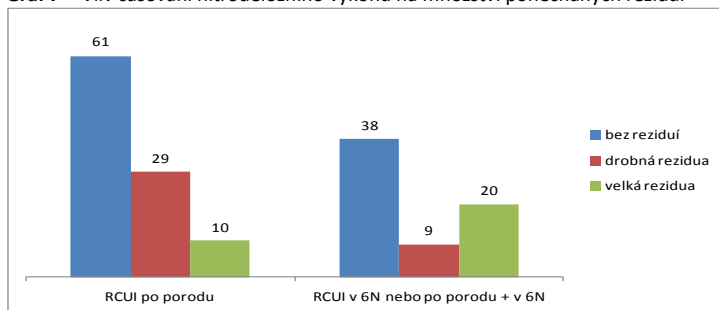
V souboru, který byl rozdělen ve vztahu k časovému odstupu od porodu (RCUI po porodu v.s.RCUI v šestinedělí) byly adheze celkově zastoupeny ve 24% resp.32%. Statisticky významný rozdíl byl prokázán ve skupině závažných adhezí (5% v.s. 16%) (p-value = 0,049).

Vliv časování nitroděložního výkonu na množství ponechaných reziduí

Tabulka 6 - Vliv časování nitroděložního výkonu na množství ponechaných reziduí

Vliv časování	HSK 1. fáze – rezidua			
	Bez reziduí	Drobná rezidua	Velká rezidua	Celkový součet
RCUI po porodu	61	29	10	100
RCUI v 6N nebo po porodu + v 6N	38	9	20	67
Celkový součet	99	38	30	167

Graf 7 - Vliv časování nitroděložního výkonu na množství ponechaných reziduí



Z našich dat vyplývá, že se jednotlivé skupiny liší v počtu všech ponechaných reziduí, v případě velkých těhotenských reziduí se liší statisticky významně (10 v.s. 30%) (p -value = 0,001).

5. DISKUZE

5.1. Ultrazvuk po šestinedělí v diagnostice nitroděložních patologií

Ultrazvuk v šestinedělí v diagnostice IU adhezi

Ve skupině pacientek s nitroděložními adhezemi se dle primárního předpokladu nepodařilo spolehlivě patologii zobrazit. Údaje z literatury o ultrazukovém vyšetření transvaginální sondou se liší (5-7) a jsou bohužel často limitovány malým počtem pacientek a vyšetřovací technikou. V našem souboru má bezpochyby výrazný vliv na prezentovaný výsledek časování vyšetření do období těsně po šestinedělí. Většina žen, v tomto období kojí a nemenstruje, tedy typické ultrasonografické známky nitroděložních adhezí jako je obtížně vizualizovatelné endometrální echo, nepravidelná síla endometria či jeho jedno nebo vícečetná přerušení v místech fibrózy, nejsou ještě manifestovány. Nízké endometrium nebo malé množství nehomogenního materiálu (cca do 5mm) je v období po šestinedělí vzhledem k hypoestrinismu normální. Časná diagnostika závažných adhezí je ale velmi důležitá, protože výrazně snižuje invazivitu následného hysteroskopického remodelačního výkonu a i dle našich výsledků nelze spoléhat na klinické obtíže.

Pokrokem ve využití ultrazvuku v gynekologii a eventuálně v diagnostice nitroděložních adhezí je sonohysterografie (7). Jedná se o metodu invazivnější než je prostá transvaginální ultrasonografie, protože je nutné zavést katétr s médiem do dutiny děložní. Je tedy otázkou, zda pro vybranou rizikovou skupinu pacientek není výhodnější absolvovat ambulantní hysteroskopii se 100% sensitivitou a specificitou k nitroděložním adhezím a možností v jednom kroku adhezivní proces okamžitě řešit(8).

Ultrazvuk v šestinedělí v diagnostice těhotenských reziduí

V případě zobrazení těhotenských reziduí v dutině děložní je situace zcela opačná. V našem souboru bylo prokázáno, že pokud je obsah dutiny děložní hodnocen jako suspektní (nehomogenní obsah mezi 5 a 10mm) nebo patologický (více než 10mm hyperechogenní tkáň) je jeho senzitivita i specificita vysoká (85% resp. 85%)(9). Což je v souladu i s jinými zahraničními studiemi(1, 10). Naše práce je jedinečná tím, že byl porovnán ultrasonografický nále z hysteroskopickým, v zahraničních studiích je kontrolní metodou často instrumentální revize dutiny děložní (RCUI), o které ale víme, že má výrazně menší schopnost zhodnotit obsah dutiny děložní a odstranit možná rezidua než hysteroskopie. V souladu se zahraničními pracemi je i prokázána souvislost klinických obtíží s přítomností těhotenských reziduí(9).

5.2. Zhodnocení vlivu časného hysteroskopického výkonu na dutinu děložní

Pro verifikaci vlivu hysteroskopické resekce na dutinu děložní byla použita metoda kontrolní ambulantní hysteroskopie bez anestezie. Ta byla zvolena pro svou 100% senzitivitu a specificitu (což nemůžeme předpokládat např. u UZ vyšetření) a pro velmi dobrou toleranci ze strany pacientek.

Z našich výsledků vyplývá, že pokud jsou těhotenská rezidua řešena hysteroskopicky (resektoskopicky) pak je minimální riziko sekundárního adhezivního procesu v dutině děložní (v našem souboru nebyl prokázán žádný). Relativně vysoké procento drobných reziduí (64.4%) si vysvětlujeme použitou operační technikou – pro bezpečnost byla rezidua vždy resekována pouze mírně pod úroveň myometria, protože se pravděpodobně jednalo o parciálně accretní placentu, s následným vypuzením rezidua z myometria do dutiny děložní. Procento komplikací (v našem souboru se jednalo o jednu pacientku, 1,7%) odpovídá riziku běžného resekčního výkonu (9, 11).

Výsledky jsou srovnatelné s pilotní multicentrickou studií francouzských autorů, ve které se jemné nitroděložní adheze se vyskytly v 9% a komplikace u jedné pacientky z 50 (2%) po resekcčním hysteroskopickém výkonu. Autoři také prezentovali 23 žen z tohoto souboru, které otěhotněly („pregnancy rate“ 76%), jejich „follow up“ bylo ale delší (od 23-69 měsíců)(11).

Na souboru pacientek s velkými nitroděložními adhezemi jsme prokázali, že časná remodelace dutiny děložní (ideálně do 4 měsíců po intrauterinní intervenci) je pro pacientky minimálně zatěžující – 100% žen v našem souboru bylo ošetřeno bez anestezie a bez diskomfortu a výkon trval průměrně 7 minut. Kontrolní hysteroskopie prokázala readhezivní proces pouze mírného stupně u 44.4% žen a jedním z nejdůležitějších faktorů je absence závažných komplikací – jako je perforace dělohy (12).

Pro nás je velmi důležité porovnání se zahraničními zkušenostmi s remodelacemi dutiny děložní pro závažný stupeň Ashermanova syndromu (III a IV st.). Multicentrická studie renomovaných francouzských autorů udává průměrný operační čas 25 minut, výkon vždy v celkové anestezii a komplikace v 5% případů. Recidiva závažného adhezivního procesu se objevila u 56% operovaných pacientek, které musely podstoupit opakovaný remodelační výkon (v 28% dokonce tři a více remodelačních operací) (13). Významný rozdíl si vysvětlujeme tím, že s delším časovým odstupem od primárního výkonu se výrazně mění struktura adhezí a stírají se původní anatomické vrstvy, které nám pomáhají v orientaci při remodelaci dutiny děložní. Tento proces je dobře znám z operačních postupů při rozrušování adhezí např. v břišní dutině a dle našeho názoru ho lze aplikovat i na dutinu děložní (14).

Ač je náš soubor pro validní statistické hodnocení zatím malý a odstup od primárního výkonu je krátký (většina pacientek se zatím o další graviditu nepokoušela), přesto se domníváme, že časným zásahem by měl být výrazně ovlivněn proces fibrotizace endometria a tím minimalizován vliv na morbiditu a další fertilitu pacientky.

5.3. Porovnání jednotlivých skupin pacientek s anamnézou RCUI po porodu a v šestinedělí

Z naší studie vyplývá, že množství ponechaných velkých reziduí po RCUI (klinicky nejvíce významných a rizikových) se s časovým odstupem od porodu zvyšuje (10% vs. 30%). Což lze vysvětlit postupnou organizací ponechané reziduální tkáně, protože výkon je s větším odstupem od porodu bezpochyby technicky obtížnější.

Statisticky významný rozdíl mezi množstvím ponechaných reziduí je i mezi skupinami 2 a 3 (RCUI v šestinedělí a RCUI po porodu a v šestinedělí; 29% v.s.59% ponechaných těhotenských reziduí). Je evidentní, že pokud je nutné výkon v šestinedělí opakovat, pak jeho úspěšnost ve schopnosti odstranit ponechanou reziduální tkáň se výrazně snižuje (velká rezidua jsou ponechána ve 20% resp. 41% případů). Vliv na schopnost odstranit reziduální tkáň má tedy nepochybně nejen změna struktury reziduální tkáně, ale nejspíš i porucha placentace – tedy pravděpodobně se jedná o pacientky s parciálně accretní placentou, jejíž odstranění pomocí RCUI je prakticky nemožné.

V našem souboru bylo celkové procento adhezí v jednotlivých skupinách téměř srovnatelné, ale významně se zastoupení lišilo v případě závažných adhezí. Ve skupině RCUI po porodu se závažný adhezivní proces vyskytoval pouze v 5%, ve spojené skupině RCUI v šestinedělí už v 16%. Oproti primárním předpokladům se neprojevil rozdíl v počtu adhezí (ani závažných) mezi skupinami 2 a 3 IU výkonů (tedy RCUI v šestinedělí v.s. RCUI porodu+ v šestinedělí)(12).

Jako podstatný faktor pro tvorbu závažných adhezí se tedy ukázal být nitroděložní výkon v průběhu šestinedělí, zatímco vliv intrauterinní intervence těsně po porodu na vznik srůstů III. a IV. stupně byl pouze minimální. Naše zkušenosti s IUA po RCUI v šestinedělí se shodují i se zahraničními studiemi(15). Očekávali jsme, že se bude množství adhezí lišit i podle počtu nitroděložních výkonů, jak je to známo po instrumentálních výkonech po abortu, ale tato teorie se nepotvrdila.

6. ZÁVĚR

Časná diagnostika závažných nitroděložních patologií je velmi důležitá, protože možnost okamžitě prokázanou patologií řešit výrazně snižuje morbiditu a minimalizuje následný vliv na fertilitu pacientky.

V souladu s primárním předpokladem se ve skupině pacientek s nitroděložními adhezemi nepodařilo patologii ultrasonograficky spolehlivě prokázat, 74% pacientek s adhezemi měla normální ultrazvukový nále z dutině děložní a ve skupině s velkými adhezemi dokonce 94%(12).

Na možnost zobrazení má zásadní vliv kojení a s ním související amenorrhoea v období krátce po šestinedělí. Nízké endometrium nebo malé množství nehomogenního materiálu v dutině děložní je v tomto období fyziologické a na nitroděložní adheze nás neupozorní ani klinické obtíže.

V zobrazení těhotenských reziduí je transvaginální ultrasonografické vyšetření po šestinedělí významně úspěšnější – v případech suspektního nebo patologického ultrasonografického nálezu byla těhotenská rezidua prokázána v 66% resp. 96%. Reziduální tkáň se tedy podařilo ultrasonograficky zobrazit se sensitivitou 85% a specifitou 85%. Statisticky významně byla prokázána i souvislost klinických obtíží a přítomnosti těhotenské tkáně v děložní dutině, ponechaná těhotenská rezidua mají až v 72% klinické projevy(9).

Bylo prokázáno, že hysteroskopie je metoda velmi efektivní a bezpečná, vhodná pro řešení ponechané závažné reziduální těhotenské tkáně. Minimální vliv na děložní dutinu byl ověřen kontrolní hysteroskopií. Komplikace (perforace dutiny děložní) se vyskytla u 1 pacientky (1.7%), po hysteroskopické resekci nebyl popsán žádný zánětlivý ani sekundární adhezivní proces(8).

Na souboru pacientek s velkými nitroděložními adhezemi bylo prokázáno, že časná remodelace dutiny děložní (ideálně do 4 měsíců po intrauterinní intervenci) je pro pacientky minimálně zatěžující, lze ji provést bez anestezie a má minimum komplikací. Také znovu obnovené adheze v dutině děložní byly pouze mírného stupně a u žádné pacientky nebylo nutné remodelační výkon opakovat. Ač byl náš soubor pro validní statistické hodnocení zatím malý a odstup od primárního výkonu krátký (většina pacientek se zatím o další graviditu nepokoušela), lze domnívat, že časným zásahem byl výrazně ovlivněn proces fibrotizace endometria a tím minimalizován vliv na morbiditu a další fertilitu pacientky(9).

Při porovnání jednotlivých skupin byl prokázán rozdíl v množství zadržené reziduální tkáně po instrumentální revizi dutiny děložní (RCUI) – nejčastěji byla reziduální těhotenská tkáň ponechána po opakovaném výkonu – celkově až v 59 %. Klinicky nejvýznamnější byla přítomnost závažných těhotenských reziduí – po výkonu těsně po porodu byla prokázána v 10%, v šestinedělí již ve 20% a při opakovaném výkonu byla reziduální těhotenská tkáň ponechána ve 41%.

V souboru, který byl rozdělen pouze ve vztahu časového odstupu od porodu (RCUI po porodu v.s. RCUI v šestinedělí) byly adheze celkově zastoupeny ve 24% resp.32%. Statisticky významný rozdíl byl prokázán ve skupině závažných adhezí (5% v.s. 16%).

Oproti primárním předpokladům se ale neprojevil rozdíl v počtu adhezí (ani závažných) mezi skupinami 2 a 3 (tedy RCUI v šestinedělí v.s. RCUI porodu+ v šestinedělí).

Jako nejvýznamnější faktor pro tvorbu závažných adhezí byl tedy prokázán nitroděložní výkon v průběhu šestinedělí, zatímco vliv intrauterinní intervence těsně po porodu na vznik srůstů III. a IV. stupně byl minimální.

7. SOUHRN HYPOTÉZ

Ad 1) Transvaginální sonografie je vzhledem ke své nízké invazivitě a jednoduchosti vhodnou metodou pro vyšetření pacientky těsně po šestinedělí, má vysokou sensitivitu a specifitu v diagnostice ponechaných těhotenských reziduí. Není vhodná pro zobrazení nitroděložních adhezí.

Ad 2) Naše studie potvrdila hysteroskopii jako optimální metodu pro řešení závažných těhotenských reziduí s minimálním vlivem na dutinu děložní. Časná hysteroskopická remodelace dutiny děložní je pro pacientky minimálně zatěžující a rychlá. Lze se domnívat, že časným zásahem by měl být výrazně ovlivněn proces fibrotizace endometria a tím minimalizován vliv na další morbiditu a fertilitu pacientky.

Ad 3) Jako nejdůležitější faktor pro tvorbu závažných adhezí byl prokázán nitroděložní výkon v průběhu šestinedělí. Vliv intrauterinní intervence těsně po porodu na vznik srůstů závažného stupně byl minimální.

8. DOPORUČENÍ

1. Transvaginální sonografie je vzhledem ke své nízké invazivitě a jednoduchosti ideální screeningovou metodou pro vyšetření pacientky těsně po šestinedělí.

2. Při zjištění ultrasonografických známek ponechaných reziduí by měla být pacientka doporučena k časně hysteroskopii.

3. Pacientky, které prodělaly RCUI v šestinedělí mají vysoké riziko tvorby závažných nitroděložních adhezí. Této skupině je vhodné doporučit provedení ambulantní hysteroskopie po šestinedělí i přesto, že ultrasonografické vyšetření neprokáže žádnou patologii a žena nemá klinické obtíže.

9. POUŽITÁ LITERATURA - výběr

1. Edwards A, Ellwood DA. Ultrasonographic evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;16(7):640-3.
2. Shaamash AH, Ahmed AG, Abdel Latif MM, Abdullah SA. Routine postpartum ultrasonography in the prediction of puerperal uterine complications. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;98(2):93-9.
3. Hrazdířová L, Kuzel D, Zizka Z. Ashermanův syndrom I - historie, prevalence, histopatologie, klasifikace, etiologie, symptomatologie a vyšetřovací metody. *Cesk Gynekol*. 2010;75(6):492-8.
4. Hrazdířová L, Kuzel D, Zizka Z. Ashermanův syndrom II - terapie, asistenční metody, prevence readhezí, komplikace a výsledky léčby. *Cesk Gynekol*. 2010;75(6):499-506.
5. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Vignali M. Intrauterine adhesions: detection with transvaginal US. *Radiology*. 1996;199(3):757-9.
6. Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiach R, Ben-Rafael Z. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril*. 2000;73(2):412-7.
7. Salle B, Gaucherand P, de Saint Hilaire P, Rudigoz RC. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(3):131-4.
8. Kuzel D, Horak P, Hrazdířová L, Kubínová K, Sosna O, Mara M. "See and treat" hysteroscopy after missed abortion. *Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy*. 2011;20(1):14-7.
9. Hrazdířová L, Kuzel D, Zizka Z. [Is the hysteroscopy the right choice for therapy of placental remnants?]. *Ceska gynekologie / Ceska lekarska spolecnost J Ev Purkyne*. 2012;77(1):35-8.
10. Durfee SM, Frates MC, Luong A, Benson CB. The sonographic and color Doppler features of retained products of conception. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2005;24(9):1181-6; quiz 8-9.
11. Favre E, Deffieux X, Mrazguia C, Gervaise A, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, et al. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue and reproductive outcome: a pilot study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2009;16(4):487-90.
12. Hrazdířová L, Svabik K, Zizka Z, Germanova A, Kuzel D. Should hysteroscopy be provided for patients who have undergone instrumental intrauterine intervention after delivery? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(4):514-7.
13. Fernandez H, Al-Najjar F, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, Gervaise A. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2006;13(5):398-402.
14. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med*. 2008;26(4):313-21.
15. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod*. 1998;13(12):3347-50.

10. SEZNAM PUBLIKACÍ S TÉMATIKOU VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI S IF

1. **HRAZDIROVA, L.**, SVABIK, K., ZIZKA, Z., GERMANOVA, A., KUŽEL, D. Should hysteroscopy be provided for patients who have undergone instrumental intrauterine intervention after delivery? Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Apr;91(4):514-7 **IF=1.86**
2. KUŽEL, D., HORAK, P., **HRAZDIROVA, L.**, KUBINOVA, K., SOSNA, O., MARA, M. "See and treat" hysteroscopy after missed abortion. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2011 Jan;20(1):14-17. **IF=1.33**

11. SEZNAM PUBLIKACÍ S TÉMATIKOU VZTAHUJÍCÍ SE K DISERTAČNÍ PRÁCI BEZ IF

1. **HRAZDIROVÁ, L.**, KUŽEL, D., ŽIŽKA, Z. Je hysteroskopie správná volba pro řešení reziduí těhotenských tkání? Česká Gynekologie, 2012, roč. 77(1), 35-8
2. **HRAZDIROVÁ, L.**, KUŽEL, D., ŽIŽKA, Z. Ashermanův syndrom I – historie, prevalence, histopatologie, klasifikace, etiologie, symptomatologie a vyšetřovací metody. Česká gynekologie. 2010, 75(12), 492-8
3. **HRAZDIROVÁ, L.**, KUŽEL, D., ŽIŽKA, Z. Ashermanův syndrom II-terapie, asistenční metody, prevence readheze, komplikace a výsledky léčby. Česká Gynekologie. 2010, 75(12), 499-505

12. SEZNAM PUBLIKACÍ BEZ VZTAHU K DISERTAČNÍ PRÁCI S IF

1. ZIZKA Z., FAIT, T., VISKOVA, H., JIRKOVSKA, M., **BARTOSOVA, L.**, CINDR, J., JIRASEK, JE. ABO fetomaternal compatibility poses a risk for masive fetomaternal transplacental hemorrhagie. Acta Obstet Gynekol Scand 2008,87(10):1011-4 **IF=1.86**
2. KUŽEL, D., TOH, D., CINDR, J., **BARTOSOVA, L.**, MARA, M., VIKLICKY, O. Minimally invasive and hysteroscopic diagnosis and treatment of patients after organ transplantation. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2009, Apr. 35(2), P.339-45 **IF=0.942**
3. KUŽEL, D., **BARTOSOVA, L.**, REZABEK, K., TOH, D., CINDR, J., MARA, M. Succesfull pregnancy after thermal baloon endometrial ablativ followed by in vitro fertilisation and embryo transfer, Fertility and Sterility, Vol. 93, No. 3, 2010, p.1006e 11-13 **IF=3.122**
4. KUŽEL, D., **HRAZDIROVA, L.**, KUBINOVA, K., DUNDR, P., CIBULA, D., MARA, M. Hysteroscopic management of displaced levonorgestrel-releasing intrauterine system. J Obstet Gynaecol Res. 2013 May;39(5):1014-8. **IF=0.841**

13. SEZNAM PUBLIKACÍ BEZ VZTAHU K DISERTAČNÍ PRÁCI BEZ IF

1. **BARTOŠOVÁ, L.**, ŽIŽKA Z., HÁJEK, Z., KUŽEL, D. Abdominální myomectomie 2200 g vážícího myomu ve 20. týdnu gravidity. Česká gynekologie, 2008, Oct. 73(5):289-93
2. KUŽEL, D., TOH, D., FUCIKOVA, Z., **BARTOSOVA, L.**, MARA, M., HRUSKOVA, H., FANTA, M., ZIZKA, Z., SOSNA, O., KUBINOVA, K., DOHNALOVA, A. Uterine arteries doppler velocimetry provils 3-years follow up endometrial ablation outcome. Prague Med Rep, 2008, 109(2-3):p.166-74

3. **HRAZDIROVÁ, L.**, KUŽEL, D., TOTH, D., ŽIŽKA, Z. Thermoablace endometria systémem Thermachoice – 10 let zkušeností. Česká Gyneologie,2009,Apr.,74(2):124-9

4. KUŽEL, D., WEISS, P., KUBÍNOVÁ., K., MAŠKOVÁ, L., SOSNA, O.,**BARTOŠOVÁ L.**,HORÁK, P., TÓTH, D., FANTA, M., MÁRA, M. Sexual functions after laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) and total laparoscopic hysterectomy (TLH) in preoperatively asymptomatic women, Česká gynekologie,2009,Apr,74(2),p.130-7

5. KUŽEL, D., **HRAZDIROVÁ L.**,MÁRA,M., FANTA,M., HRUŠKOVÁ H., KUBÍNOVÁ, K. Office hysteroscopy - management and results. Česká Gynekologie,2012 Aug;77(4):308-13.