

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

**Disertační práce**

Plzeň 2021

MUDr. Jan Matěcha

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

**Význam ultrazvukového vyšetření v managementu experimentální  
transplantace dělohy**

The significance of ultrasound examination in the management of experimental uterine  
transplantation

Disertační práce

Školitel:

doc. MUDr. Roman Chmel, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Plzeň, 2021

MUDr. Jan Matěcha

## **Abstrakt**

Transplantace dělohy (UTx) představuje novou experimentální metodu léčby absolutního uterinního faktoru infertility (AUFİ), který zahrnuje neschopnost otěhotnění a donošení těhotenství následkem absence dělohy. Ta může být vrozená (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom (MRKHS)) nebo získaná (stav po hysterektomii, závažné vrozené vývojové vady dělohy). Pro takto postiženou ženu je transplantace dělohy jedinou možností, jak přivést sama na svět dítě. Jde o velmi náročný a invazivní postup léčby sterility, jehož výsledky se zdají slibné, ale ženu - příjemkyni dělohy - zatěžuje minimálně třemi břišními operacemi (vlastní transplantace, císařský řez, explantace), otěhotněním pomocí in vitro fertilizace a nutností užívání imunosupresivní terapie. Práce shrnuje současné poznatky o této problematice z pohledu gynekologa-porodníka, který pravidelně ultrazvukem či gynekologicky vyšetřoval účastnice české studie transplantace dělohy v léčbě AUFİ v letech 2016-2019, jež byla prováděna na základě smlouvy o spolupráci dvou pražských nemocnic – IKEM a FN Motol.

Soubor obsahuje data týkající se deseti pacientek s transplantovanou dělohou, pěti od žijící dárkyně, pěti od zemřelé dárkyně. Jedná se v současnosti stále o jeden z největších souborů na světě. Práce si kladla za cíl stanovit možnosti ultrazvukové diagnostiky v selekci vhodných dárkyň, ve sledování a detekci komplikací v časném i pozdním pooperačním období a v následných těhotenstvích.

Z pohledu ultrazvukového diagnostika je popsán předtransplantační screening dárkyň a vybrané důležité pooperační komplikace - trombózy štěpů, infekce (obojí s nutností následné explantace dělohy) a stenózy vaginálních anastomóz. Dále jsou detailně popsány úspěšná i neúspěšná těhotenství, včetně rizik pro dítě, které je jediným cílem této komplikované léčby.

## **Abstract**

Uterine transplantation (UTx) represents a new experimental method of treatment of absolute uterine factor infertility (AUI), which includes inability to conceive and deliver as a result of absence of the uterus. This can be congenital (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH)) or acquired (after hysterectomy, severe congenital uterine malformations). For a woman affected this way is the uterine transplantation the only way to give birth to a child by herself. This is a very sophisticated and invasive procedure for the treatment of sterility with promising results, but the woman – recipient of the uterus – is burdened by at least three abdominal surgeries (transplantation, Caesarean section, explantation), in vitro fertilization and by the need to use immunosuppressive therapy. The dissertation summarizes current knowledge on this issue from the perspective of a gynecologist-obstetrician, who regularly examined by ultrasound or gynecologically participants in the Czech uterine transplant study in 2016-2019, which was carried out on the basis of a cooperation agreement between two Prague hospitals - IKEM and FN Motol.

The set contains data on ten patients with a transplanted uterus, five from a living donor, five from a deceased donor. It is currently still one of the largest sets in the world. The work aimed to determine the possibilities of ultrasound diagnostics in the selection of suitable donors, in the monitoring and detection of complications in the early and late postoperative period and in subsequent pregnancies.

From the point of view of an ultrasound examiner, pre-transplant screening of donors and selected important postoperative complications (graft thrombosis, infection (both with the need for subsequent uterine explantation) and stenosis of vaginal anastomoses) are described.

Successful and unsuccessful pregnancies are also described in detail, including the risks to the baby, which is the only goal of this complicated treatment.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 4.6.2021

MUDr. Jan Matěcha

Podpis :

## Obsah

Seznam použitých zkratk	10
1. <b>Úvod</b>	12
2. <b>Cíle práce</b>	16
3. Současný stav řešeného tématu a literární rešerše	17
3.1 Dosavadní vývoj na poli animální a humánní transplantace dělohy	17
3.2 Koncept žijící a zemřelé dárkyně dělohy	18
3.3 Selekcce dárkyň a příjemkyň dělohy	20
3.4 Zobrazovací metody při selekci dárkyň	20
3.4.1 Ultrazvukové vyšetření dělohy	20
3.4.1.1 Patologie endometria a myometria	21
3.4.1.2 Intrauterinní adheze	22
3.4.1.3 Jizva po císařském řezu	22
3.4.1.4 Hodnocení cév	23
3.4.2 CT angiografie	23
3.4.3 Magnetická rezonance a MR angiografie	23
3.5 Ultrazvukové vyšetření u příjemkyně	24
3.6 Asistovaná reprodukce a in vitro fertilizace	24
3.7 Odběr a transplantace dělohy	24
3.8 Imunosuprese po transplantaci a v těhotenství	26
3.8.1 Antithymocytární globulin	27

3.8.2	Mykofenolát mofetil .....	27
3.8.3	Tacrolimus .....	28
3.8.4	Azathioprin .....	28
3.8.5	Kortikosteroidy (prednison, prednisolon, methylprednisolon).....	28
3.9	Kontrola známek rejekce .....	29
3.10	Embryotransfery .....	30
3.11	Těhotenství po transplantaci solidních orgánů a dělohy .....	31
3.12	Rizikové aspekty v těhotenství po transplantaci dělohy.....	33
3.12.1	Gestační diabetes mellitus (GDM) .....	33
3.12.2	Hypertenze a preeklampsie .....	33
3.12.2.1	Prevence preeklampsie .....	35
3.12.3	Předčasný porod.....	36
3.13	Dispenzární kontroly v těhotenství.....	36
3.14	Ultrazvuková vyšetření.....	37
3.14.1	Prvotrimestrální screening .....	37
3.14.2	Podrobné hodnocení morfolgie plodu.....	39
3.14.3	Cervikometrie .....	39
3.14.4	Poruchy placentace .....	39
3.15	Cytomegalovirus.....	41
3.16	Komplikace po transplantaci dělohy .....	42
4.	<b>Popis řešení a výsledky výzkumu.....</b>	<b>43</b>

4. 1 Soubor a metodika .....	43
4.1.1 Charakteristika souboru, demografická data .....	43
4.1.2 Ultrazvukové vyšetření před transplantací dělohy .....	48
4.1.3 Ultrazvukové vyšetření v časném pooperačním období po transplantaci dělohy .....	48
4.1.4 Ultrazvukového vyšetření v průběhu prvního roku po transplantaci dělohy.....	48
4.1.5 Ultrazvukové vyšetření v těhotenství po transplantaci dělohy .....	49
4.2 Výsledky výzkumu .....	50
4.2.1 Vyšetření dárkyně před transplantací dělohy.....	50
4.2.2 Ultrazvukové vyšetření po transplantaci dělohy.....	53
4.2.2.1 Hrozící rejekce dělohy.....	55
4.2.2.2 Časná trombóza cév děložního štěpu.....	55
4.2.3 Ultrazvukové vyšetření v prvním roce po transplantaci dělohy .....	57
4.2.3.1 HSV infekce štěpu .....	62
4.2.3.2 Stenóza uterovaginální anastomózy .....	63
4.2.4 Těhotenství po transplantaci dělohy .....	66
4.2.4.1 Těhotenství DDR č. 2 .....	66
4.2.4.2 Těhotenství DDR č. 3 .....	66
4.2.4.3 Těhotenství LDR č. 5.....	74
4.2.3.4 Těhotenství DDR č. 5 .....	79
4.2.3.5 Těhotenství LDR č. 1.....	79
<b>5 Hodnocení a závěr .....</b>	<b>80</b>



5.1	Diskuse a hodnocení výsledků .....	80
5.1.2	Ultrazvukové vyšetření časně po transplantaci .....	80
5.1.3	Ultrazvukové vyšetření a známky rejekce.....	82
5.1.4	Ultrazvukové vyšetření v prvním roce po transplantaci dělohy .....	83
5.1.5	Ultrazvukové vyšetření v těhotenství .....	84
5.1.6	Slabé a silné stránky práce.....	85
5.2	<b>Závěr</b> .....	87
6	<b>Bibliografické citace</b> .....	89

## **Seznam použitých zkratk**

AC, obvod břicha

AUFI, absolutní uterinní faktor infertility

BPD, biparietální průměr

CMV, cytomegalovirus

CRL, temeno-kostrční vzdálenost

CT, počítačová tomografie

ČGPS, Česká gynekologická a porodnická společnost

DD, zemřelá dárkyně

DDR, příjemkyně dělohy od zemřelé dárkyně

DSA, digitální subtrakční angiografie

ERA, endometrial receptivity array

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics

FL, délka femuru

GDM, gestační diabetes mellitus

HC, obvod hlavy

hCG, lidský choriový gonadotropin

IETA, International Endometrial Tumor Analysis group

IKEM, Institut klinické a experimentální medicíny

ISUOG, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

LD, žijící dárkyně

LDR, příjemkyně dělohy od žijící dárkyně

MR, MRA, magnetická rezonance, angiografie

MRKHS, syndrom Mayer-Rokitansky-Küster Hauser

MUSA, Morphological Uterus Sonographic Assessment

NT, šíjové projasnění

oGTT, orální glukózový toleranční test

PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A

PAS, placenta accreta spectrum

PGT-A, Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy

PI, pulsatilní index

PSV, maximální průtoková rychlost

UTx, transplantace dělohy

## 1. Úvod

Transplantace dělohy (UTx) představuje experimentální metodu léčby absolutního uterinního faktoru infertility (AUFİ), který zahrnuje neschopnost otěhotnění a donošení těhotenství následkem absence dělohy či jejich vrozených vývojových vad. Tato terapie ženské neplodnosti představuje naději pro mnoho sterilních žen s chybějící dělohou z vrozených či získaných příčin. [Chmel et al., 2020c] Děložní faktor neplodnosti je sice vzácný, ale přesto postihuje přibližně 0,2 % žen v reprodukčním věku [Milliez, 2009], což může jen v Evropě představovat početnou skupinu cca 200 000 potenciálních zájemkyň o léčbu. UTx by mohla být v budoucnu vhodná pro neplodné ženy bez dělohy, které si přejí být biologickými matkami, a to jak ve smyslu právním, tak i genetickém a gestačním.

Aplasie dělohy a pochvy byla popsána poprvé v roce 1829 Mayerem a v roce 1838 královéhradeckým rodákem německého původu Rokitanskym. Ve 20. století publikovali své zkušenosti i Küster (1910) a Hauser se Schreinerem (1961). Syndrom proto dnes nese název podle příjmení všech těchto autorů – Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS). Ženy s MRKHS mají normální ženský karyotyp a po dilatačním nebo chirurgickém vytvoření neovaginy žijí kvalitním sexuálním životem [Pastor et al., 2017]. Pražské motolské centrum má mnohaleté dobré zkušenosti s vaginoplastikou podle Vecchiettiho [Charvát et al., 2001]. Mladé ženy s MRKHS jsou zdravé a dosahují velmi dobrých reprodukčních úspěchů cestou surogátního (náhradního) těhotenství [Goldfarb et al., 2000].

Transplantace dělohy se liší od transplantací solidních orgánů (ledvin, jater, srdce, slinivky a dalších) zejména tím, že se primárně zaměřuje na zvýšení kvality života jedince resp. neplodného páru. Tímto aspektem se řadí mezi tzv. vaskulárně-kompozitní alotransplantace (VCA), jejichž hlavními příklady jsou transplantace ruky, obličeje či hrtanu. Tyto orgánové transplantace napomáhají recipientům zejména k sociální resp. pracovní integraci do společnosti, čímž zvyšují jejich kvalitu života, která je Světovou zdravotnickou organizací hodnocena jako pocit nejen fyzického, ale i psychického a sociálního zdraví jednotlivce. Současná pronatalistická společnost klade velký důraz na právo jedince na reprodukci a individuální zkušenost s těhotenstvím a porodem. UTx by mohla představovat, významný aspekt zvyšující kvalitu života a dávat naději na mateřství i ženám, které se buď bez dělohy narodily anebo o ni přišli následkem jejího onemocnění ve fertilním věku.

UTx představuje vůbec první dočasnou orgánovou transplantaci. Podle dosavadních představ jednotlivých multidisciplinárních týmů participujících na výzkumu UTx v léčbě

AUFI by měla být transplantovaná děloha ponechána příjemkyni po dobu cca 5 let, v jejichž průběhu by měla otěhotnět a porodit maximálně dva potomky po tzv. single embryotransferu, který se považuje za základní předpoklad bezpečnosti těhotenství po UTx a zároveň hlavní aspekt prevence předčasného porodu extrémně nezralých dvojčat. Tato podmínka byla dosud splněna u všech dosud narozených dětí po UTx s výjimkou jednoho recentně publikovaného případu těhotenství po UTx od žijící dárkyně v Číně, kde byly transferovány do dělohy eticky i medicínsky pochybně až 3 embrya a následně vzniklo dvojčetné těhotenství. Jedno z dvojčat našťestí v prvním trimestru spontánně zregredovalo [Huang et al., 2020]. Tento postup čínských autorů způsobil odmítavou resp. varovnou reakci švédského výzkumného týmu s upozorněním na nebezpečí takového bezprecedentního postupu [Brännström and Bergh, 2020].

Preferovanou skupinu žen podstupujících UTx představovaly dosud příjemkyně s MRKHS, tedy vrozenou agenezí dělohy (a obvykle i pochvy) [Chmel et al., 2018]. Získaná absence dělohy u žen s AUFI může být způsobena zejména provedenou hysterektomií kvůli maligním či některým benigním onemocněním dělohy nebo peripartálnímu život ohrožujícímu krvácení, jak tomu bylo v případě první příjemkyně transplantované dělohy v Saúdské Arábii v roce 2000 [Fageeh et al., 2002].

Adopce a náhradní (surogátní) těhotenství představují v současnosti dvě vyzkoušené cesty k mateřství u žen s AUFI, přičemž ve většině světa je legální formou dosažení mateřství pouze adopce. Surogátní těhotenství je zákonně povoleno pouze v omezeném počtu zemí světa, a to buď ve formě komerční s dohodnutou finanční kompenzací na základě podepsané smlouvy (využívané zejména v některých státech USA) nebo naopak altruistické s krytím výdajů na otěhotnění a těhotenství včetně ušlého příjmu náhradní těhotné v souvislosti s těhotenstvím jeho objednavateli. Většina právních řádů evropských států zaujímá k náhradnímu těhotenství negativní či neutrální postoj, v některých zemích je však jeho aplikace přímo zakázána (např. ve Švédsku). I tento aspekt (malá dostupnost adopce a nedostupnost surogace) byl jedním z důvodů dlouholeté průkopnické výzkumné práce kolektivu pod vedením prof. Brännströma ve švédském Göteborgu, který se stal hlavním světovým propagátorem na poli humánní UTx [Brännström et al., 2018]. Adopce i surogace představují dlouhodobé (v mnoha případech až dlouholeté) administrativní procesy se zcela nepředvídatelnými konci, které mohou být spojeny i s mnoha psychickými, etickými,

finančními, náboženskými a v neposlední řadě i právními problémy (například zřeknutí se mateřství ve prospěch faktického otce dítěte ze strany náhradní těhotné po porodu).

V kontextu s uvedenými úskalími může UTx v budoucnu (až vědecké studie prokážou efektivitu a bezpečnost této složité metody léčby AUFÍ) představovat vhodnou alternativu dosažení rodičovství. Hlavní výhodou UTx, samozřejmě při respektování všech jejich potenciálních rizik, je možnost porodit biologicky vlastní dítě a vyhnout se právním, etickým či finančním kontroverzím spojeným se surogátním těhotenstvím. Eticky pochybný je zejména přenos zdravotních rizik spojených s těhotenstvím a porodem na jinou osobu za dohodnutou finanční kompenzací [Chmel et al., 2017].

Uvedené cesty dosažení mateřství nejsou sice ideální, ale poměr rizik a výhod samotné UTx také není podle současného stavu poznání zcela vyrovnaný. Navíc jednotlivé kroky celé léčby sterility s využitím UTx jsou stále předmětem výzkumu a hodnocení v probíhajících klinických studiích. Mnohé aspekty týkající se jednotlivých kroků této složité léčebné metody, např. výběr vhodných dárkyň a příjemkyň dělohy, preference žijící resp. zemřelé dárkyň, peroperační a pooperační komplikace v souvislosti s odběrem dělohy od žijící dárkyň, preference techniky odběru od žijící dárkyň (otevřený resp. miniinvazivní přístup), maximální doba studené ischemie štěpu po jeho odběru, samotná technika transplantace dělohy příjemkyni, způsob venózního outflow z transplantátu (uterinní resp. ovariální žíly), optimální interval prvního kryoembryotransferu od transplantace, srovnání reprodukční efektivit UTx v případě žijícího resp. zemřelého dárcovství dělohy, vliv imunosuprese na zdraví příjemkyň v dlouhodobém follow-up po konečném odnětí dělohy, způsob kontroly známek rejekce, průběh jednotlivých těhotenství, prevence předčasného porodu a sledování vývoje dětí po porodu z transplantované dělohy jsou nedílnou součástí výzkumu týmů složených z gynekologů, transplantačních chirurgů resp. transplantologů, specialistů v asistované reprodukci, patologů, imunologů, genetiků, psychologů a jiných zainteresovaných specialistů [Matecha et al., 2020]. Dosavadní publikované výsledky prokazují nadějnou perspektivu UTx, ale až konečné výsledky studií UTx s objektivní analýzou komplikací mohou dát definitivní odpověď na otázku, zda se UTx stane v budoucnu jednou z alternativ léčby AUFÍ. Vzhledem k malému počtu center věnujících se aktuálně problematice UTx (a dosud jen jedné ukončené humánní studii ve švédském Göteborgu na 7 příjemkyních dělohy od žijícího dárce) se léčebné využití této metody jeví pravděpodobné až v odstavu několika let.

Ultrazvuková diagnostika (transabdominální a transvaginální včetně dopplerovského vyšetření) před i po UTx by měla sloužit k posouzení průtokových parametrů uterinními arteriemi a k hodnocení kvality perfuze myometriem v prvních dnech a týdnech po transplantaci. Ultrazvukové vyšetření má svou nedílnou roli v detekci vaskulárních i jiných pooperačních komplikací. Ultrazvuk je základní zobrazovací metodou v detekci těhotenských komplikací. V budoucnu by se mohl ultrazvuk využít i k posouzení hrozící rejekce dělohy, která je dnes hodnocena na základě histopatologického vyšetření bioptického vzorku z děložního hrdla, které bylo navrženo švédskými autory [Mölne et al., 2017].

## **2. Cíle práce**

1. Definovat možnosti využití ultrazvuku v managementu léčby AUFI pomocí UTx, určit jeho silné stránky, ale i limity.
2. Využít transabdominální a transvaginální ultrazvukového vyšetření v detekci časných vaskulárních komplikací po UTx.
3. Hodnocení ultrazvukových parametrů v těhotenství po UTx.



### 3. Současný stav řešeného tématu a literární rešerše

#### 3.1 Dosavadní vývoj na poli animální a humánní transplantace dělohy

První systematický zájem o výzkum UTx byl zaznamenán v šedesátých letech 20. století. V této době byly kromě jiných publikovány zkušenosti s transplantací dělohy, vejcovodů i vaječníků na psích modelech [Eraslan et al., 1966]. Začátek moderní historie výzkumu UTx se však datuje až do roku 2000, kdy byla provedena v Saúdské Arábii vůbec první UTx od žijící dárkyně [Fageeh et al., 2002]. Po třech měsících od chirurgicky úspěšné UTx byla detekována nekróza dělohy následkem vaskulární trombózy štěpu, která vedla k hysterektomii. Humánní aplikaci této metody předcházely animální pokusy saúdsko-arabského výzkumného týmu. Po roce 2000 se studiu UTx na zvířecích modelech věnovalo několik vědecko-výzkumných týmů, zejména švédských a japonských [Mihara et al., 2012, Brännström et al., 2012]. Švédští autoři prezentovali průlomové výsledky studie UTx na 36 nehumánních primátech (paviánech) [Johannesson et al., 2013]. Paviáni byli rozděleni na 18 dárkyň a 18 příjemkyň a kontrolní skupiny s optimální a suboptimální imunosupresivní terapií. Chirurgické výsledky byly slibné, jen v jednom případě byl zaznamenán prolaps transplantované dělohy. Znamky rejekce v transplantované děloze byly podle očekávání zaznamenány u všech zvířat bez antirejekční léčby a se suboptimálními dávkami imunosuprese.

V roce 2011 byla v Turecku provedena druhá úspěšná UTx, ale první svého druhu od dárkyně s diagnostikovanou smrtí mozku. Reprodukčního úspěchu však nedosáhla. Tato příjemkyně byla několikrát těhotná, ale všechny gravidity byly zakončeny zamlklým potratem [Erman Akar et al., 2013]. V letech 2012-2013 bylo provedeno 9 transplantací od žijících dárkyň ve švédském Göteborgu [Brännström et al., 2014]. V říjnu následujícího roku se narodilo první dítě z transplantované dělohy císařským řezem. Porod byl předčasný ve 32. gestačním týdnu kvůli rozvíjející se preeklampsii [Brännström et al., 2015]. Na přelomu let 2015-2016 byla provedena jedna UTx v Číně s roboticky asistovaným odběrem dělohy od žijící dárkyně. V únoru 2016 byla v americkém Clevelandu provedena druhá UTx od zemřelé dárkyně. Bohužel, v druhém týdnu po transplantaci byla zjištěna mykotická infekce transplantátu a děloha musela být explantována. Clevelandská studie od zemřelých dárkyň byla poté přerušena, po dvou letech restartována a v roce 2019 završena reprodukčním úspěchem [Flyckt et al., 2020]. V dubnu roku 2016 byla provedena první česká UTx od žijící dárkyně v kooperaci se švédskými chirurgy [Chmel et al., 2019], která byla v červnu téhož

roku následována první chirurgicky neúspěšnou UTx od zemřelé dárkyně a vzápětí v srpnu první úspěšnou UTx od zemřelé dárkyně dělohy, přičemž dárkyní byla dvacetiletá nulligravida se smrtí mozku. Na základě české zkušenosti a ve spolupráci s částí švédského týmu se v září 2016 rozběhla studie UTx od žijících i zemřelých dárkyň v americkém Dallasu [Testa et al., 2017]. V souladu s právními i religiózními požadavky amerického státu Texas byly vybrány altruistické nepříbuzenské žijící dárkyně dělohy. Další evropská studie UTx začala v německém Tübingenu. Jednotlivé transplantační pokusy byly provedeny např. Srbsku, Indii nebo Brazílii. Recentně byly provedeny první UTx ve Velké Británii nebo americké Pensylvánii. Na první UTx se již několik let systematicky připravuje 5 kooperujících týmů ve Francii.

### **3.2 Koncept žijící a zemřelé dárkyně dělohy**

Výzkum UTx v léčbě AUFU začal po roce 2000, ale celosvětovou popularitu této metody přinesl až rok 2013, v němž výzkumný tým ze švédského Göteborgu provedl prvních 9 transplantací od žijících dárkyň dělohy. Většina následovníků se nechala inspirovat touto průkopnickou studií a pro své projekty si rovněž vybrala koncept žijící dárkyně dělohy. Více než tři čtvrtiny dosavadních UTx byly tedy dosud provedeny po odběru od příbuzných, blízkých či altruistických žijících dárkyň [Dion et al., 2021]. Možnou alternativu však představuje volba zemřelých dárkyň, přičemž právě tento koncept získávání děloh k transplantaci představuje zejména ve fázi experimentálních studií eticky akceptovatelnější alternativu, protože dosud nejsou definována dlouhodobá rizika u dárkyň související zejména s chirurgicky náročným odběrem dělohy.

Mezi hlavní výhody konceptu žijícího dárcovství dělohy patří dostatek času pro důkladné předtransplantační vyšetření dárkyně, provedení hysteroskopie, vyloučení cervikální intraepiteliální neoplasie a ověření kvality uterinních a uterogonadálních cév. Odběr dělohy od žijící dárkyně je však zatížen některými již známými, ale i dosud neznámými riziky vyplývajícími zejména z dlouhotrvající anestézie (odběr dělohy trvá v jednotlivých centrech 6-12 hodin), možného poranění ureteru či močového měchýře, ale také pooperační hypotonie močového měchýře následkem poškození hypogastrického nervu a plexus hypogastricus inferior obdobně jako po radikální hysterektomii z onkologické indikace. Preparace uterinních artérií a jejich uvolnění od ureterů v parametriích jsou sice technicky náročné, ale větším problémem je disekce a mobilizace gracilních uterinních žil v parametriích, jež se mohou nacházet nad či pod močovody a mohou mít i rozmanité větvení při svém vstupu do

vnitřní ilické vény. Právě disekce uterinních žil představuje nejsložitější část celého odběru děložního štěpu. Někteří (zejména tým z amerického Dallasu) se proto zaměřili na ověřování funkčnosti jiného způsobu odtoku krve z transplantované dělohy – pouze cestou ovariálních žil [Testa et al., 2017]. Dallaský soubor transplantovaných žen s tímto typem venózního odtoku je dosud největší svého druhu. Američtí výzkumníci již potvrdili již i reprodukční efektivitu tohoto postupu, a to – porodem prvního dítěte po UTx na území Spojených států u ženy s venózním outflow cestou ovariálních žil [Testa et al., 2018]. Preparace a odběr ovariálních žil, a to jak u žijících, tak i zemřelých dárkyň, jsou technicky jednoduché a časově nenáročné. Touto metodou by se celkově velmi složitá léčba AUFI pomocí UTx mohla stát dostupnější a lépe reprodukovatelnou větším počtem zájemců, zejména z řad gynekologů a transplantologů.

Odběr dělohy od dárkyně se smrtí mozku, je chirurgicky jednodušší a uterinní cévy lze odebrat v rámci resekcce celých parametrií. Děloha se od multiorgánové dárkyně odebrá až po odběru všech životně důležitých solidních orgánů (ledviny, játra, srdce, plíce). Hlavní nevýhodou tohoto konceptu je krátké časové okno, v němž se musí provést ultrazvukové vyšetření dělohy, hysteroskopie a odběr cytologie k vyloučení cervikální patologie. Zajištění trvalé pohotovosti odběrových i transplantčních týmů je složité zejména ve velkých zemích, kde odběrový tým vyjíždí za dárkyní do často stovky kilometrů vzdálených míst. To zvyšuje riziko spojené s trváním studené ischemie štěpu uloženého v ledové tříšti a poté transportovaného do zdravotnického zařízení s čekající příjemkyní. Tento problém je však logisticky náročný i v malých evropských zemích typu České republiky. Vyškolení několika zkušených týmů (k zajištění dostupnosti v režimu 24/7) zodpovědných jak za vyšetření dělohy zemřelé dárkyně a posouzení její kvality k transplantaci, včetně okamžitého cytologického vyhodnocení cervikálního stěru, tak i za transplantaci samotnou, může být v budoucnu limitující.

Současné etické analýzy tvrdí, že v případě identické reprodukční efektivity obou uvedených konceptů by se měly upřednostnit zemřelé dárkyně a dárcovství od žijících by mělo být přehodnoceno. Argumentem pro akceptování využití žijících dárkyň by mohl být nedostatek dostupných zemřelých dárkyň pro uspokojení počtu potenciálních zájemkyň o UTx na čekací listině. Ve srovnání s transplantacemi solidních orgánů však děloha nepředstavuje životně důležitý orgán, a proto je žijící dárcovství dělohy menším etickým dilematem než žijící dárcovství ledviny a části jater, které mohou mít pro dárce orgánu závažnější zdravotní následky.

### **3.3 Selektce dárkyň a příjemkyň dělohy**

Správná metodika výběru vhodných příjemkyň dělohy z řad zájemkyň o UTx s kongenitální absencí dělohy, ale i těch po hysterektomii, je základní podmínkou úspěšnosti této léčby AEFI, přičemž samotná transplantace je jen jedním z kroků této medicínsky složité a logisticky náročné metody asistované reprodukce. Český přístup k výběru potenciálních příjemkyň dělohy z řad zájemkyň s MRKH syndromem byl podrobně popsán [Chmel et al., 2018, Chmel et al., 2020a]. Autoři popsali čtyřstupňový diagnosticko-screeningový proces zahrnující objektivní gynekologické vyšetření a semistrukturované interview s potenciální příjemkyní, příbuznou resp. blízkou dárkyní dělohy a partnerem příjemkyně, které spočívá v objasnění principů experimentální studie, jejich jednotlivých kroků, všech známých rizik, popisu obou složitých a riskantních operací (odběr, transplantace), imunosupresivní léčby, in vitro fertilizaci, kryoprezervaci embryí, oplodnění cestou embryotransferů, těhotenství na imunosupresivní léčbě, porodu císařským řezem a následné hysterektomii. Žijící dárkyně musí povinně podstoupit psychologické resp. psychiatrické vyšetření, jehož s cílem je odhalení rizik, zejména nadměrného očekávání v souvislosti s darováním orgánu.

### **3.4 Zobrazovací metody při selekci dárkyň**

Základním předpokladem úspěšné transplantace je výběr vhodné dárkyně dělohy, která splňuje všechny podmínky dané stanoveným protokolem studie. Zobrazovací metody mají při výběru dárkyně nezastupitelnou roli. Před transplantací jakéhokoliv solidního orgánu je spolu s jeho morfologií a funkcí nutné zhodnotit i možnost jeho napojení na krevní oběh příjemkyně – posoudit jeho přívodné arterie (inflow) a odvodné vény (outflow). V případě transplantace dělohy se jedná o uterinní arterie, uterinní vény a utero-ovariální resp. ovariální vény. Mezi zobrazovací metody používané k vyšetření dárkyně dělohy patří ultrazvuk, počítačová tomografie (CT, CT angiografie - CTA) a magnetická rezonance (MR, MR angiografie – MRA).

#### **3.4.1 Ultrazvukové vyšetření dělohy**

Ultrazvukové vyšetření dělohy a pánve dárkyně je nejjednodušší a zároveň i nejlevnější zobrazovací metodou, a proto se využívá již v rámci primárního screeningu. Ultrazvukové vyšetření pomáhá v první řadě vyloučit závažné patologie, které by kontraindikovaly odběr dělohy od dárkyně. Cílem je zhodnocení stavu dělohy ve vztahu k riziku selhání transplantace i následného embryotransferu. Jakékoliv patologické stavy dělohy výrazněji snižující schopnost fertilizace po UTx jsou důvodem k vyloučení dárkyně ze studie.

S ultrazvukovým vyšetřením nejsou spojené kontraindikace, postrádá radiační zátěž a riziko alergické reakce (např. ve srovnání s CTA). Pánevní orgány se vyšetřují vysokofrekvenční transvaginální (event. transrektální) a transabdominální sondou.

#### **3.4.1.1 Patologie endometria a myometria**

V rámci vyšetření se v první řadě hodnotí velikost a morfolgie dělohy. Abnormální tvar dělohy může značit vrozenou vývojovou vadu, která by mohla způsobit zhoršení perinatálních výsledků [Prior et al., 2018]. Nejčastější anomálii představuje uterus septus, který zahrnuje asi 30-35 % všech děložních malformací. Druhou nejčastější kongenitální anomálií je uterus bicornis představující až 25 % malformací [Grimbizis et al., 2001].

Ultrazvukové vyšetření musí vyloučit patologické procesy v myometriu – nejčastěji myomy a adenomyozu. V detekci myomů má 99% senzitivitu a 91% specifitu [Dueholm et al., 2002]. Myom představuje dobře ohraničený hypoechogenní tumor v myometriu s akustickými stíny a typickou perfuzí okolo jeho pouzdra. Adenomyoza se naopak zobrazuje jako nehomogenní (často asymetrické) ztlustění myometria bez jasného ohraničení, přičemž se nezřídka zachytí i drobné cysty v myometriu a hyperechogenní ostrůvky s typickými akustickými stíny. Junkční zóna je rozšířená a neostrá. Perfuzní vzor se liší od myomu. Jsou zachovány radiální cévy kolmé na děložní dutinu. Senzitivita ultrazvuku v diagnostice adenomyozy dosahuje 72 % a specifita 81 % [Champaneria et al., 2010]. V případě nálezu patologie se popis hodnotí pomocí terminologie MUSA [Van den Bosch et al., 2015].

Ve studii UTx v americkém Dallasu bylo 16,6 % potenciálních žijících dárkyň odmítnuto pro patologii dělohy [Mahmood et al., 2019]. Ve švédské studii bylo povoleno stát se dárkyní dělohy v případě nálezu jednoho izolovaného subserózního nebo intramurálního myomu (tzn. bez vztahu s děložní dutinou), přičemž jeho největší rozměr nesměl být větší než 2 cm. Ze studie byly vyloučeny ženy s myomy, které deformovaly děložní dutinu (submukózní myomy), jejich průměr byl větší než 2 cm nebo pokud by myomy mohly jakkoliv zkomplikovat samotný odběr dělohy (myomy v cervixu a parametriích).

Další krok spočívá ve vyloučení patologického nálezu v děložní dutině a na endometriu. Pro hodnocení abnormálního tvaru děložní dutiny se používá klasifikace ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – female genital tract anomalies). Při podezření na vývojovou vadu dělohy může pomoci 3D ultrazvukové vyšetření děložní

dutiny. U postmenopauzální dárkyně je fyziologickým nálezem nízké a dobře ohraničené endometrium (do 4 mm, měřeno v nejširším místě, nejčastěji blízko děložního fundu), u premenopauzální ženy závisí výška a vzhled endometria vždy na fázi menstruačního cyklu. Pro detailní popis abnormality endometria se využívá terminologie IETA [Leone et al., 2010].

V děložní dutině se nejčastěji nachází endometriální polyp. Jeho prevalence vzrůstá s věkem, u postmenopauzálních žen dosahuje až 11,8 %, avšak v premenopauze pouze 5,8 %. Polyp představuje hyperechogenní dobře ohraničenou lézi, někdy s cystičkami z dilatovaných žlázek. Mezi polypem a okolním endometriem je patrný echogenní lem. Dopplerovské vyšetření zpravidla odhalí přívodnou cévu (feeding vessel) z myometria. Senzitivita a specificita ultrazvukového vyšetření dosahuje v detekci endometriálního polypu až 91 %, respektive 90 % [Salim et al., 2011]. Polypy mohou být příčinou subfertility, a proto musí být před darováním dělohy hysteroskopicky vyjmuty.

Sonohysterografie se u potenciálních dárek dělohy nevyužívá, protože mandatorním vyšetřením děložní dutiny je hysteroskopie.

#### **3.4.1.2 Intrauterinní adheze**

Intrauterinní adheze (synechie) je definovaná jako přítomnost fibrózní tkáně v děložní dutině, která nahrazuje endometriální stroma a vlastní epitel nereaguje na hormonální stimulaci. Pokud je doprovázena klinickými příznaky (typicky hypo/amenorea, bolest, infertilita), jedná se o Ashermannův syndrom. Hlavním ukazatelem intrauterinních synechií jsou hyperechogenní oblasti přerušující nepravidelné endometrium. Endometrium nemusí být někdy patrné. Senzitivita a specificita ultrazvuku je v detekci této patologie nízká, standardem diagnostiky synechií je hysteroskopie [Deans and Abbott, 2010]. Prevalence intrauterinních adhezí se pohybuje okolo 1,5 %, přičemž za relativně vysokým výskytem Ashermanova syndromu v rozvojových zemích je zejména tuberkulóza, která může způsobit obliteraci děložní dutiny ve více než 50 % případů [Bukulmez et al., 1999]. Gynekologický pánevní zánět a poranění dělohy při chirurgické revizi děložní dutiny jsou nejčastějšími příčinami intrauterinních adhezí v rozvinutém světě.

#### **3.4.1.3 Jizva po císařském řezu**

Až v 19 % případů lze pomocí ultrazvukového vyšetření diagnostikovat defekt v jizvě po hysterotomii. Jedná se o ztenčení myometria resp. fibrózní tkáně v místě sutury v dolním

děložním segmentu (v případě dnes nejpoužívanějšího typu řezu na děložní stěně, tedy příčného v dolním děložním segmentu – low transverse section). Hodnotí se reziduální tloušťka myometria a rozměry a tvar niche („zářezu“) [Fonda, 2011]. Dehiscenci, tedy nulovou residuální tloušťku, která by byla důvodem k vyloučení ze studie, jsme u našich potenciálních dárekyně nezaznamenali. Jedna z deseti českých dárekyně dělohy měla v anamnéze jeden císařský řez, ostatní dárekyně rodily per vias naturales [Chmel et al., 2019].

#### **3.4.1.4 Hodnocení cév.**

Velmi podrobné zhodnocení uterinních cév se provádí pomocí CTA, MRA a digitální subtrakční angiografie (DSA). Tyto metody napomáhají posoudit cévy v celém jejich rozsahu, přičemž ultrazvukové vyšetření poskytuje pouze parciální informaci o kvalitě cév v parametriích. Při transvaginálním ultrazvukovém vyšetření byly v naší studii zaznamenány průtokové parametry a šíře uterinních arterií a vén. V souladu s literaturou [Mahmood et al., 2019] jsme zaznamenali, že rozlišení uterinních a utero-ovariálních vén je velmi obtížné až nemožné. V rámci hodnocení připravenosti cév byla hlavní zobrazovací metodou CT a MRA. V Dallaské studii publikovali průměry uterinních arterií 0,9-5,0 mm, uterinních vén 2,1-8,4 mm a utero-ovariálních vén 2,0-8,0 mm. V německé studii popisovali uterinní cévy při magnetické rezonanci (arterie 2,5-3 mm, vény 2-5 mm) [Brucker et al., 2020].

#### **3.4.2 CT angiografie**

CTA se standardně využívá k evaluaci průchodnosti a kalibru uterinních a ilických arterií a zhodnocení ostatních pánevních a břišních cév v rámci vyhledávání aterosklerotických změn. Obecně se jedná o screening všeobecné kvality arterií.

#### **3.4.3 Magnetická rezonance a MR angiografie**

Magnetická rezonance má při hodnocení morfologie pánevních orgánů obdobnou přesnost ultrazvukové vyšetření. Ve švédské studii nebyly uterinní arterie identifikovány pomocí MR angiografie až ve 35 % případů. Brännströmův tým doporučuje DSA jako metodu, která poskytne nejvíce informací o průběhu a kvalitě uterinních arterií [Brännström and Bergh, 2020]. Dallaská i německá skupina z Tübingenu doporučují zahrnout MR angiografii do standardního předtransplantačního hodnocení jako metodu volby k zobrazení venózního řečiště.

Závěry z odborných fór zabývajících se UTx ukazují, že MR angiografie bude v budoucnosti metodou volby v diagnostice kvality cév a pokud se uterinní arterie nezobrazí dostatečně,

doplní se CTA. DSA jako relativně invazivní metoda bude doporučena pouze v případě, že MR angiografie i CTA vyšetření nejsou dostatečně průkazné [Tummers et al., 2019].

### **3.5 Ultrazvukové vyšetření u příjemkyně**

Ultrazvukové vyšetření malé pánve potenciální příjemkyně je standardní součástí gynekologického vyšetření před UTx. Dvě české příjemkyně transplantované dělohy se narodily bez dělohy, ale s vlastní pochvou. Zbýlých 8 příjemkyň mělo neovaginou vytvořenou chirurgicky nebo dilatací. Všechny ženy byly proto schopné podstoupit transvaginální ultrazvukové vyšetření v rámci klinického vyšetření při prvním screeningovém kontaktu, přičemž byly vyloučeny patologické nálezy v pánvi a byla stanovena i ovariální rezerva (subjektivní hodnocení vzhledu ovarií). Patologický nález na ovariích nebyl zaznamenán u žádné z deseti příjemkyň dělohy.

### **3.6 Asistovaná reprodukce a in vitro fertilizace**

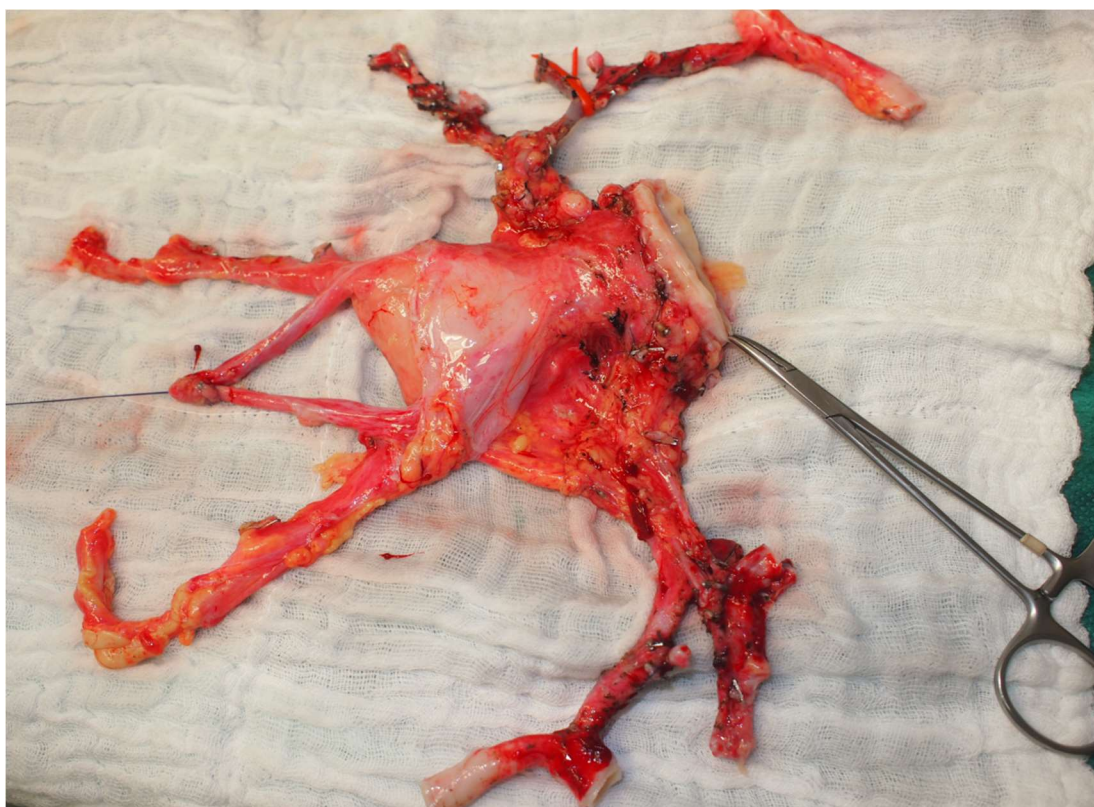
Oplodnění před UTx se realizuje metodami asistované reprodukce. Vzhledem k absenci menstruace se u žen s MRKHS používá k získání oocytů dlouhý protokol ovariální stimulace. Kterýkoli den, pokud není na ultrazvuku nalezen rostoucí folikul, se může zahájit down-regulace s aplikací depotního agonisty gonadotropin-releasing hormonu. Po 2–3 týdnech je potvrzena down-regulace jak nízkou sérovou koncentrací estradiolu, tak i ultrazvukovým vyšetřením. Následně je zahájena ovariální stimulace pomocí rekombinantního folikuly stimulujícího hormonu nebo lidského menopauzálního gonadotropinu s úpravou dávek v závislosti na individuální odpovědi ovarií. Když alespoň jeden folikul dosáhne 18 mm a dva další průměru 15 mm, iniciuje se ovulace s použitím lidského choriového gonadotropinu. Odběr oocytů se provádí za 36 hodin. Všechny oocyty se oplodňují pomocí intracytoplazmatické injekce spermie. Předpokladem následné účasti v české studii UTx bylo získání alespoň 10 kryoprezervovaných kvalitních embryí po embryotransfery v odstupu po transplantaci [Chmel et al., 2020a]. Stejný přístup zvolili i švédští autoři v roce 2012 [Brännström et al., 2014].

### **3.7 Odběr a transplantace dělohy**

Odběr dělohy se u žijící a zemřelé dárkyně technicky liší. Operace žijící dárkyně je déle trvající a technicky náročnější. Samostatnou kapitolu představuje chirurgické riziko samotného zákroku. Riziko spočívá zejména v poranění ureterů při preparaci uterinních arterií a zejména vén v parametriích tak, aby byly schopné zajistit inflow a outflow krve po



transplantaci. Tyto cévy se zpravidla odebírají i z terčíky příslušných ilických cév, aby byla mírně šikmo uložená end-to-side anastomóza dobře průchodná. Po odběru dělohy, která je v některých aspektech podobná radikální hysterektomii, je děložní štěp dokonale propláchnut roztokem Custodiolu®. Při přípravě dělohy na tzv. back table je zároveň ověřena kvalita a průchodnost děložních tepen i žil a poté je děloha až do transplantace uložena do ledové tříště. Takto odebraná děloha je schopna být bez známek poruchy viability transplantována i po několikahodinové studené ischemii [Tardieu et al., 2019].

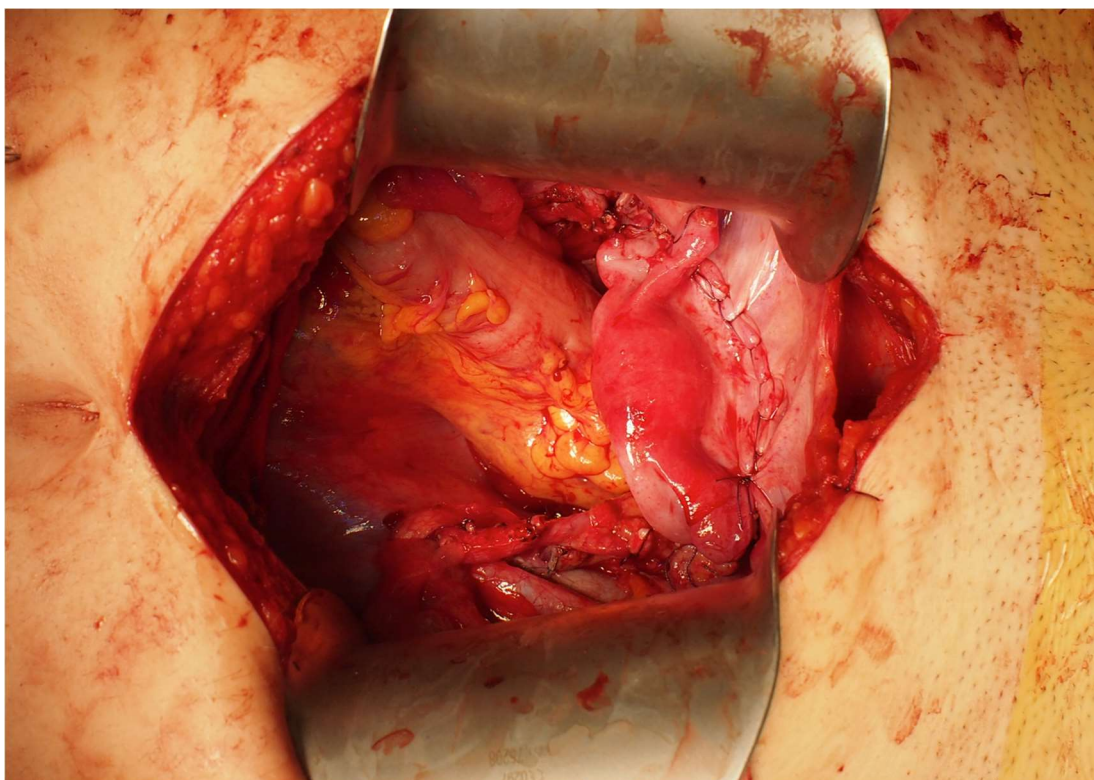


Obrázek 1 - Děložní štěp po odběru od zemřelé dárkyně

Odběr dělohy od zemřelé dárkyně se provádí na konci multiorgánového odběru a je chirurgicky poměrně nenáročný. Umožňuje provést odběr dělohy od mladých zemřelých dárek s lepší kvalitou cév bez známek arteriosklerózy. Dosavadní zkušenosti naznačují, že by se tím mohlo snížit riziko trombózy cév děložního štěpu po transplantaci, ovšem takové spekulativní tvrzení bude muset být potvrzeno či vyloučeno budoucími studiemi UTx.

Děloha je po vyjmutí z ledové tříště nejdříve uložena do ortotopické polohy v pánvi, poté je provedena anastomóza všech použitých cév, zpravidla dvou uterinních arterií a dvou

uterinních vén a/nebo dvou ovariálních vén k ipsilaterální vasa iliaca externa. V zájmu maximálního zkrácení teplé ischemie jsou poté odstraněny svorky z přírodních a odvodných cév a děloha je perfundována krví příjemkyně. Dalším krokem je provedení uterovaginální anastomózy. Následně je děloha fixována dorsálně k presakrálnímu peritoneu, laterálně pomocí ligamenta teretia uteri k inguinálním ligamentům (ligamenta Cooperi) příjemkyně a pravděpodobně nejdůležitějším fixačním krokem je ventrální plošné přišití vypreparované vesikouterinní plíky související s dělohou dárkyně k peritoneu na močovém měchýři příjemkyně [Chmel et al., 2019].



Obrázek 2 - Děloha v ortotopické pozici po transplantaci

### 3.8 Imunosuprese po transplantaci a v těhotenství

American Society of Transplantation doporučuje plánovat těhotenství minimálně za jeden rok od transplantace solidního orgánu. Tento interval od transplantace se doporučuje zejména pro dosažení stability funkce transplantovaného orgánu. Pro úspěšný průběh těhotenství je důležitý i šestiměsíční interval mezi poslední epizodou rejekce orgánu a otěhotněním [McKay et al., 2005].

Dallaský tým jako první ve světě zkrátil doporučený jednorozční interval na 6 měsíců. Argumentem pro tuto změnu bylo zkrácení doby, kdy je transplantovaný orgán v těle příjemkyně (recipient graft time) [Johannesson et al., 2019]. K tomuto intervalu se však výzkumníci z amerického Dallasu dostali poprvé víceméně z donucení, protože jejich první příjemkyně dělohy měla krátce po UTx známky renální insuficience s perzistující elevací sérové koncentrace kreatininu v návaznosti na podávanou imunosupresivní terapii. Namísto odnětí štěpu se rozhodli pro embryotransfer, který byl hned úspěšný. Elevace koncentrace kreatininu přetrvávala i během těhotenství, které bylo nakonec ukončeno ve 33. týdnu těhotenství s okamžitou hysterektomií a ukončením užívání imunosuprese [Testa et al., 2018].

V rámci imunosupresivní terapie se v managementu transplantace dělohy užívá thymoglobulin, mykofenolát mofetil, tacrolimus, azathioprin a kortikoidy. Poslední tři jmenované se všeobecně považují za bezpečné v těhotenství [Cabiddu et al., 2018, Viklicky, 2010].

### **3.8.1 Antithymocytární globulin**

K indukci imunosuprese při UTx se používá antithymocytární globulin, představující polyklonální protilátky proti T lymfocytům. Podává se v den transplantace a cílem této iniciační terapie je zabránit rejekci děložního štěpu v období, kdy je imunitní odpověď na aloantigen nejintenzivnější. V druhé švédské studii UTx s roboticky asistovaným odběrem dělohy od žijících dárcyň byl pro indukce imunosuprese použitý nově basiliximab, monoklonální protilátka proti IL-2 receptoru na T lymfocytech. Pro udržovací imunosupresivní terapii (maintenance treatment) se využívají níže uvedené léčebné preparáty.

### **3.8.2 Mykofenolát mofetil**

Mykofenolát mofetil je ester mykofenolové kyseliny, která má antimetabolické vlastnosti a inhibuje syntézu purinů. Riziko těhotenské ztráty při užívání v prvním trimestru je až 49 %. Jedná se o silný teratogen, incidence kongenitálních malformací u živě narozených dětí matek exponovaných mykofenolátu v těhotenství je 23 až 27 %. Způsobuje abnormality ucha, oka a obličeje, vrozené srdeční vady, polydaktylii nebo syndaktylii, tracheoesofageální malformace, malformace nervového systému (spina bifida) a renální abnormality [Perez-Aytes et al., 2008]. Otěhotnění se doporučuje za minimálně 6 týdnů po ukončení užívání

mykofenolátu, respektive jeho nahrazením z pohledu těhotenství bezpečnějším imunosupresivem (Česká nefrologická společnost 2016).

V české a první švédské UTx studii se užíval individuálně po dobu 3-6 měsíců po transplantaci. Tým z Dallasu aktuálně vyřadil mykofenolát mofetil z posttransplantačního managementu kvůli zkrácení intervalu mezi transplantací dělohy a prvním embryotransferem. Tento postup napovídá, že by děloha po transplantaci mohla mít nižší rejekční potenciál ve srovnání s životně důležitými transplantacemi solidních orgánů, ale toto tvrzení bude muset být ověřeno dalšími zkušenostmi na větším souboru žen po UTx neujívajících mykofenolát mofetil.

### **3.8.3 Tacrolimus**

Jde o inhibitor kalcineurinu, což je molekula hrající roli v aktivaci T-lymfocytů. Jeho účinek spočívá ve snížení exprese genů řídících cytotoxickou aktivitu T lymfocytů, zejména genu pro interleukin-2. Hlavními nežádoucími účinky tacrolimu po transplantaci a v těhotenství jsou diabetes mellitus (gestační i nongestační), hypertenze, nefrotoxicita a při vyšším dávkování i neurotoxicita. V těhotenství po transplantaci jater a užívání tacrolimu je prokázána vyšší incidence těhotenské cholestázy. U inhibitorů kalcineurinu nebyla potvrzena teratogenita. V souvislosti s tacrolimem se uvádí nejednoznačná spojitost s předčasnými porody a porody dětí s nízkou porodní hmotností. Neonatální komplikace zahrnují zejména hyperkalemii a hypertrofickou kardiomyopatii.

### **3.8.4 Azathioprin**

Azathioprin je purinový analog, který inhibuje enzymy klíčové pro syntézu purinových nukleotidů. Důsledkem je blokáda proliferace aktivovaných T lymfocytů a B lymfocytů. Je hepatotoxický a jeho hlavním nežádoucím účinkem v těhotenství je útlum kostní dřeně a neonatální anemie a leukopenie. Azathioprin je teratogenem u zvířat, u lidí však nebyla teratogenita prokázána, neboť plod nemá vytvořený enzym, který by konvertoval azathioprin na účinný metabolit 6-merkaptopurin [Natekar et al., 2011].

### **3.8.5 Kortikosteroidy (prednison, prednisolon, methylprednisolon)**

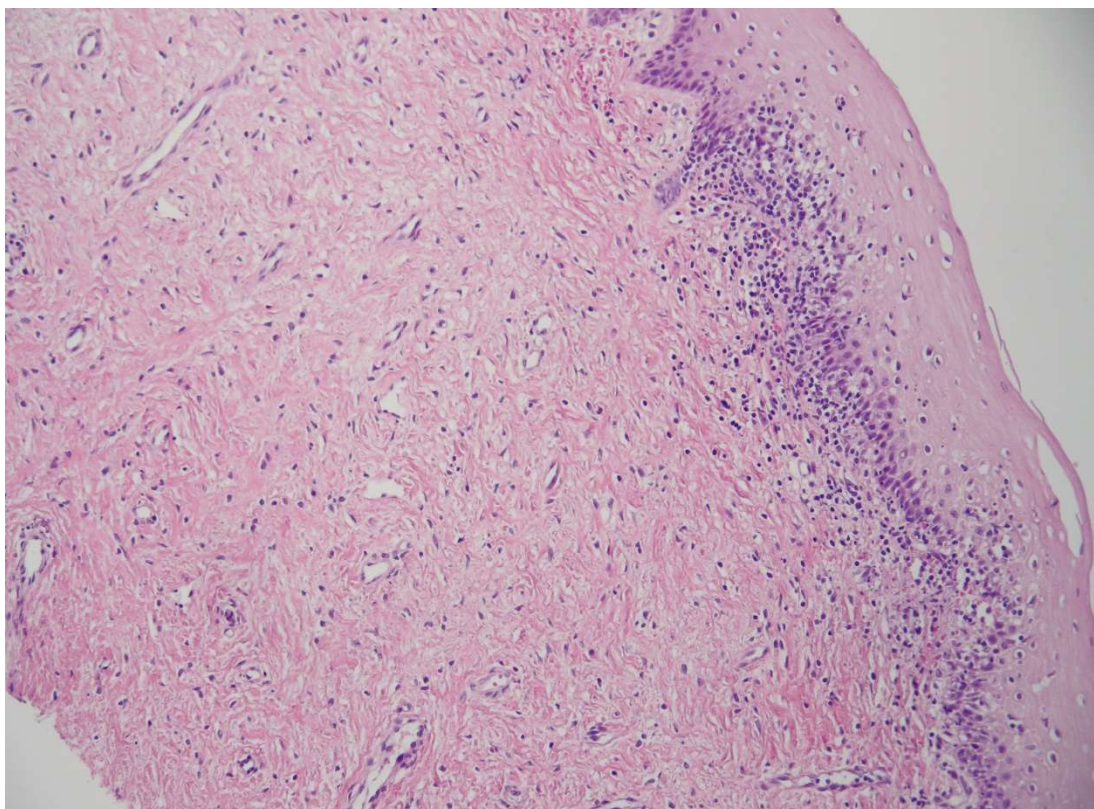
Kortikosteroidy jsou základem antirejekční a udržovací imunosupresivní terapie. Imunosupresivní účinek steroidů je komplexní, inhibuje expresi cytokinů (např. IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, TNF- $\alpha$  a interferonu gamma) a potlačuje aktivaci T-lymfocytů. Hlavním rizikem v těhotenství je rozvoj gestačního diabetu mellitu. Kortikosteroidy se v rámci teratogenity



považují za všeobecně bezpečné, ale některé studie poukazují na vyšší incidenci orálních rozštěpů při užívání v prvním trimestru [Bandoli et al., 2017].

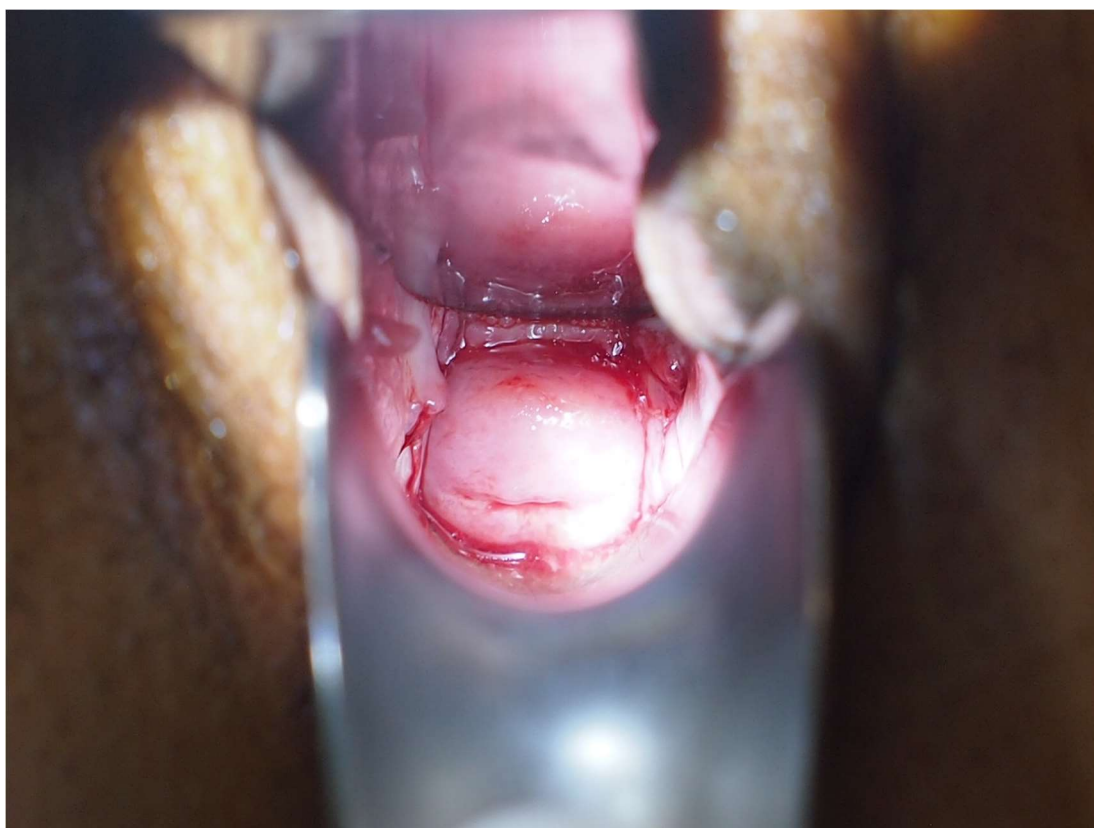
### 3.9 Kontrola známek rejekce

Metoda využití UTx u žen s AUFÍ je stále v experimentální fázi, a proto jsou všechny aspekty této léčby předmětem kontinuálního výzkumu, včetně sledování známek rejekce děložního štěpu po transplantaci a v těhotenství. Jelikož nejsou k dispozici standardizované méně invazivní metody kontroly rejekce dělohy (např. krevní testy či ultrazvukové vyšetření), je dosavadní kontrola rizika odhojení transplantátu založena na pravidelných biopsiích z ektocervixu a jejich histopatologických hodnoceních podle prozatímní skórovací klasifikace subklinických známek rejekce, která byla navržena švédskými autory v roce 2017 [Mölne et al., 2017]. Na základě této klasifikace se známky histopatologické (a zpravidla klinicky asymptomatické) rejekce dělohy dělí na tři stupně: mírný, střední a závažný. Suspekce na jednotlivé stupně subklinické rejekce dělohy se stanovuje na základě edému dlaždicobuněčného epitelu děložního čípku a lymfocytární infiltrace jeho stromatu.



Obrázek 3 - Histopatologické známky lehké rejekce z cervikální biopsie – mírný edém dlaždicobuněčného epitelu a mírná lymfocytární infiltrace ve stromatu děložního hrdla

Klinicky evidentní rejekce se projevuje zarudnutím a ulcerací na ektocervixu transplantované dělohy při vyšetření v gynekologických zrcadlech. Dosavadní výzkum stále jednoznačně nepotvrdil, zda změny pozorované v epitelu a stromatu ektocervixu dělohy reprezentují celou transplantovanou dělohu. Švédští vědci však nedávno na základě podrobného histologického hodnocení sedmi děložních explantátů uvedli, že histologické změny v děložním hrdle korespondovaly s nálezy v celé děloze. Cervikální biopsie je proto i nadále vhodnou metodou kontroly rizika rejekce děložního štěpu [Broecker et al., 2020].



Obrázek 4: Normálně růžově zbarvené děložní hrdlo v gynekologických zrcadlech po transplantaci dělohy prokazující dobrou krevní perfuzi

### **3.10 Embryotransfery**

První embryotransfer se provádí v definovaném odstupu (6-12 měsíců) po chirurgicky úspěšné transplantaci. Endometrium se před embryotransferem připravuje pomocí orálního

estradiolu od prvního dne cyklu. Transvaginální ultrazvuk se provádí 10. den s cílem naplánování transferu embrya. Pokud výška endometria nedosáhne alespoň 7 mm nebo je zaznamenán růst folikulů a vzestup sérové koncentrace progesteronu nad 1,5 ng/ml, embryotransfer se ruší. V případě standardní odpovědi na terapii se přidává progesteron aplikovaný do pochvy a o pět dní později se provádí embryotransfer jednoho embrya. V případě početí se progestin podává do 12. týdne gravidity.

### **3.11 Těhotenství po transplantaci solidních orgánů a dělohy**

S rozvojem transplantační medicíny, zejména v oblasti vývoje imunosupresiv, se v padesátých letech dvacátého století objevují první případy úspěšných těhotenství a porodů. První porod po transplantaci ledviny od identického dvojčete bez nutnosti užívání imunosuprese proběhl v roce 1958 v americkém Bostonu [Murray et al., 1963]. První publikovaný případ porodu zdravého plodu po nepříbuzenské transplantaci ledviny v roce 1968 prokázal možnost těhotenství a porodu zdravého plodu po transplantaci solidního orgánu s užívanou imunosupresivní terapií. Tento milník otevřel cestu k těhotenstvím dalších transplantovaných žen. Ke konci prvního desetiletí 21. století bylo na základě velkých registrů transplantovaných žen porozeno již více než 14 000 dětí [Framarino Dei Malatesta et al., 2007, Deshpande et al., 2011]. V relevantní odborné literatuře nebylo zaznamenáno vyšší riziko malformací plodu u žen po transplantacích solidních orgánů a užívanou imunosupresí ve srovnání se zdravou populací žen bez transplantace [McKay and Josephson, 2006].

První těhotenství po transplantaci solidního orgánu (ledviny) bylo v bývalém Československu zaznamenáno v roce 1975. Od té doby porodily ve světě souhrnně tisíce žen po transplantacích ledvin, jater, srdce, plic, pankreatu a nejnověji také dělohy, přičemž aktuálně je v médiích a odborných časopisech dokladováno přes 30 porodů po UTx [York et al., 2021]. Téměř všechny tyto porody proběhly předčasně, mezi 32. a 37. týdnem gravidity. Všechny dosud porozené děti však byly eutrofické.

Jakékoliv těhotenství po transplantaci solidního orgánu se obecně považuje za vysoce rizikové. Hlavními komplikacemi v souvislosti s graviditou jsou: těhotenská ztráta, hypertenze, preeklampsie, gestační diabetes mellitus, předčasný porod, růstová restrikce plodu, kongenitální malformace a také rejekce transplantovaného orgánu. Na těhotenství mají vliv zejména komorbidity, expozice imunosupresivům a interval mezi transplantací a

otěhotněním. Do chvíle, kdy budou k dispozici robustní data o porodnických výsledcích transplantace dělohy, musíme při konzultaci rizik extrapolovat data z těhotenství po transplantacích jiných solidních orgánů. Ze známé švédské studie vyplývá, že hlavním ukazatelem rizika v těhotenství je stupeň poškození orgánu před jeho transplantací. Těhotenství po transplantacích jater a ledvin měla v jejich souboru srovnatelné výsledky s těhotenstvími stejných žen, které proběhly již v letech před transplantací [Källén et al., 2005].

Tato informace by mohla být pro ženy s AUFÍ důležitá, protože příjemkyně dělohy s MRKHS jsou zpravidla mladé a zdravé ženy bez závažných komorbidit. Pro transplantační medicínu se tedy zdají být „ideálními“ pacientkami. Jediným preexistujícím problémem může být solitární ledvina u žen s atypickou formou MRKHS. Studie zkoumající ženy s jednou ledvinou (kongenitálně, po nefrektomii, dárkyně pro transplantaci) prokázaly zvýšení výše uvedených rizik [Ibrahim et al., 2009, Mishra et al., 2017].

V těhotenstvích po UTx byly v rámci sledování komplikací pozorovány nejčastěji elevace kreatininu, gestační diabetes, gestační hypertenze a preeklampsie, těhotenská cholestáza [Johannesson et al., 2021]. Počet porodů po UTx je zatím velmi malý. Až jejich větší počet v budoucnu poskytne odpověď na otázku srovnání těhotenství žen po transplantaci dělohy s jednostrannou renální agenezí a těch, které měly obě funkční ledviny.

Tabulka 1 - Rizika těhotenských komplikací u transplantací solidních orgánů [Nováčková et al., 2018]

Transplantovaný orgán	Ledviny	Játra	Srdce	Plíce	Ledviny + slinivka
Hypertenze	49-54 %	24-27 %	45 %	60 %	58 %
Preeklampsie	24-38 %	13-21 %	13-22 %	7 - 25%	27 %
GDM	8 %	5-8 %	7 %	12,5-33 %	3 %
Průměrný gestační věk (týdny)	35,6	36,6	36,4	33,6	34,3
Předčasný porod < 37. týden	45,6 - 52 %	40-42 %	40-54 %	65 %	74 %
Předčasný porod < 34. týden	21 %	16 %	18 %	35 %	41 %
Průměrná porodní hmotnost (g)	2420-2567	2739	2587 g	2141 g	2135 g
Císařský řez	43-64 %	45-47 %	45-62 %	43 %	69 %



## 3.12 Rizikové aspekty v těhotenství po transplantaci dělohy

### 3.12.1 Gestační diabetes mellitus (GDM)

GDM je definován jako porucha glukózové tolerance různého stupně poprvé diagnostikována během gravidity. Těhotné ženy po UTx užívají kortikosteroidy a tacrolimus, a proto u nich existuje předpoklad vyšší incidence GDM ve srovnání s běžnou populací. Suboptimálně kompenzovaný GDM zvyšuje rizika dalších těhotenských komplikací, zejména preeklampsie, předčasného porodu, neonatální intenzivní péče a novorozenecké hypoglykemie [Metzger et al., 2008]. Naproti tomu je v současnosti prokázáno, že adekvátní léčba GDM snižuje jak výskyt preeklampsie, tak novorozeneckých komplikací. Mezi dlouhodobé následky u dětí matek s neléčeným GDM patří poruchy intelektu, obezita, metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. typu.

Českým standardem je v současné době dvoufázový screening GDM. V prvním trimestru (do gestačního stáří 14+0) je v žilním séru stanovena glykémie nalačno, přičemž fyziologickou hodnotou je koncentrace pod 5,1 mmol/l. V případě hodnot nad 7,0 mmol/l se jedná již o diabetes mellitus. Hodnoty v rozmezí 5,1–6,9 mmol/l (ne týž den) potvrzují GDM. Pokud je v prvním odběru hodnota glykémie nalačno nad 5,1 mmol/l a ve druhém normální, žena by měla podstoupit tříbodový orální glukózový toleranční test (oGTT) po zátěži 75 g glukózy. Druhá fáze screeningu GDM se provádí mezi 24. a 28. týdnem těhotenství. Provádí se standardní tříbodový oGTT. Referenční hodnoty jsou: nalačno < 5,1 mmol/l, za 1 hodinu po zátěži < 10,0 mmol/l, za 2 hodiny po zátěži < 8,5 mmol/l. Diagnóza GDM je stanovena, je-li aspoň jedna hodnota v testu patologická. Léčbu GDM řídí diabetolog. Cílové hodnoty glykémie na zavedené terapii by měly být nalačno do 5,1 mmol/l a za 1 hodinu po jídle do 7,8 mmol/l (ev. za 2 hodiny do 6,7 mmol/l). Kromě diabetické diety se ke kompenzaci diabetu využívá insulin a jeho analoga nebo metformin. Léčba se řídí doporučením České diabetologické společnosti.

### 3.12.2 Hypertenze a preeklampsie

Arteriální hypertenze je definována zvýšením systolického krevního tlaku  $\geq 140$  mmHg a/nebo diastolického krevního tlaku  $\geq 90$  mmHg ve dvou následujících měřeních. Gestační hypertenze je hypertenze bez signifikantní proteinurie (= ztráta bílkovin močí  $\geq 0,3$  g/24 hodin nebo hodnota poměru albumin/kreatinin v jednom vzorku moči  $\geq 30$  mg/mmol) vznikající po 20. týdnu těhotenství. Preeklampsie je hypertenze s proteinurií vznikající po

20. týdnů těhotenství. Preeklampsie může být definována i jako hypertenze bez proteinurie za přítomnosti orgánové dysfunkce těhotné ženy (známky těžké preeklampsie). Jedná se o kombinaci krevního tlaku nad 160/110, oligurie, známek HELLP syndromu (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) s epigastrickou bolestí či bolestí v pravém hypochondriu, plicním edémem, známkami renálního selhávání, nově vzniklými bolestmi hlavy a poruchami zraku.

Hypertenze (nejčastěji gestační) komplikuje okolo 10 % těhotenství. Incidence preeklampsie v ČR se uvádí mezi 4-6 %. V závislosti na nástupu příznaků se preeklampsie dělí na časnou (do gestačního týdne 34+0) a pozdní (nad 34+0). Závažnější mateřská i neonatální morbidita a mortalita je u časně formy. Je přítomna závažná placentární dysfunkce charakterizována sníženým objemem placentární tkáně, zvýšeným arteriálním odporem v uteroplacentárním řečišti a růstovou restrikcí plodu. Pozdní forma preeklampsie je následkem poruchy kardiovaskulární adaptace na straně matky a nebývá spojena se závažnou růstovou restrikcí plodu.

Za rizikové faktory rozvoje preeklampsie se obecně považují chronická hypertenze, anamnéza (i rodinná) preeklampsie, diabetu mellitu, antifosfolipidového syndromu (a jiné autoimunitní choroby), chronického onemocnění ledvin, vícečetného těhotenství, asistované reprodukce, nulliparity, vyššího věk budoucí matky a obezitou [Bartsch et al., 2016]. V těhotenstvích po transplantacích solidních orgánů je incidence preeklampsie vyšší než v běžné populaci. V těhotenstvích po transplantaci dělohy je z rizikových faktorů přítomna nulliparita (v české studii byly všechny recipientky nullipary), asistovaná reprodukce a imunosupresivní léčba, která působí diabetogenně a nefrotoxicky. Dále je zde i podskupina žen s MRKHS a jednostrannou agenezí ledviny.

Metody asistované reprodukce jsou nedílnou součástí programu transplantace dělohy. Recentní studie sice neprokazuje zvýšení rizika hypertenzních komplikací v těhotenství po transferu autologních čerstvých embryí (fresh embryo transfer), ale u kryoembryotransferů (které jsou zde zatím výhradně využívány) je toto riziko zvýšeno (odds ratio 1,30) [Luke et al., 2020].

Incidence preeklampsie u těhotných žen po transplantaci dělohy dosahuje 21 % [Daolio et al., 2020].

Preeklampsie a těhotenské hypertenze obecně mohou mít dlouhodobé následky jak u těhotných, tak i plodů a novorozenců. Ženy s preeklampií jsou zatíženy zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob (hypertenze, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda), ale i rizikem úmrtí na tyto choroby (cause-specific mortality, hazard ratio: 2.14) [Mongraw-Chaffin et al., 2010]. Děti z těhotenství komplikovaných preeklampií jsou zatíženy i vyšším rizikem poruch neurologického vývoje. Tato rizika jsou násobena růstovou restrikcí a předčasným porodem. Mají též vyšší riziko hypertenze, obezity a diabetu [Andraweera and Lassi, 2019, Sun et al., 2020].

### **3.12.2.1 Prevence preeklampsie**

Preeklampsie je poruchou, která se rozvíjí již od začátku těhotenství (klíčová je transformace spirálních arterií a vývoj placentární mikrocirkulace) a „vlastní preeklampsie“ je pouze vyvrcholením změn v placentárním a kardiovaskulárním řečišti, a proto byly zkoumány různé možnosti prevence tohoto onemocnění. Klidový režim, speciální diety, suplementace omega-3 mastnými kyselinami v rybím oleji, vitamínové doplňky a ani další zkoušené metody neměly preventivní efekt [Vlk et al., 2015].

Zatím jedinou široce akceptovanou a mnohými studii potvrzenou formou prevence preeklampsie je podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (low-dose aspirin). Tato terapie je efektivní, bezpečná a cenově výhodná. Doporučuje se dávka 80-150 mg jednou denně, přičemž někteří autoři preferují večerní podání [Ayala et al., 2013]. Prevence by měla začít před 16. týdnem těhotenství, při pozdním začátku užívání kyseliny acetylsalicylové (po 16. týdnu těhotenství) je účinek sporný [Roberge et al., 2017].

Studie ASPRE prokázala redukci incidence preeklampsie diagnostikované před 34. týdnem těhotenství o 82 % [Rolnik et al., 2017].

Ve stanovení rizika rozvoje preeklampsie se ve světě využívá více strategií. V USA preferují profylaxi u žen s rizikovými faktory, v ČR se více uplatňuje podávání profylaxe ženám s pozitivním screeningem, který využívá algoritmus Fetal Medicine Foundation. Ten je založen na kombinaci mateřských faktorů (věk, hmotnost, rasa, anamnéza preeklampsie nebo hypertenze, autoimunitních chorob, diabetu mellitu, technik asistované reprodukce), měření středního krevního tlaku (2 měření na obou pažích simultánně), ultrazvukového vyšetření (změření pulsatilního indexu uterinních arterií) a laboratorních hodnot placentárního růstového faktoru, event. i proteinu PAPP-A (pregnancy associated plasma

protein-A). Tento kombinovaný screening predikuje až 90 % časných preeklamsií a je efektívnejší než screening využívajúci pouze rizikové faktory [O'Gorman et al., 2017].

V managementu transplantace dělohy byl využit low-dose aspirin v pooperační prevenci trombózy a v těhotenství bylo v každodenním podávání 100 mg kyseliny acetylsalicylové pokračováno. Vzhledem k incidenci preeklampsie v těhotenstvích po transplantaci solidních orgánů, vlivu užívaných imunosupresiv a léčbě technikami asistované reprodukce považujeme tento postup za správný a v souladu s doporučeními u transplantace ledviny [Cabiddu et al., 2018].

### **3.12.3 Předčasný porod**

Světová zdravotnická organizace definuje předčasný porod jako porod před gestačním týdnem 37+0. Dle gestačního stáří se rozlišují kategorie late preterm (34+0 až 37+0), moderate preterm (32+0 až 34+0), very preterm (28+0 až 32+0) a extremely preterm (pod 28+0). Incidence předčasného porodu se v ČR pohybuje kolem 7 %. S klesajícím gestačním stářím a porodní hmotností stoupají rizika krátkodobých i dlouhodobých komplikací. Mezi krátkodobé patří respirační a kardiovaskulární komplikace, teplotní nestabilita, poruchy homeostázy, intrakraniální krvácení, neurologická, smyslová postižení (zejména retinopatie, ale i poruchy sluchu) a také infekce. Z dlouhodobých rizik jsou to hlavně neurobehaviorální a smyslové poruchy.

Je třeba zdůraznit, že všechny děti z transplantovaných děloh se narodily mezi 32. a 37. gestačním týdnem, tedy předčasně, většina z nich v pásmu late preterm, přičemž tito novorozenci mají ve srovnání s donošenými vyšší riziko novorozeneckého úmrtí (RR 5,9). Jsou také vystaveni i vyššímu riziku opakovaných hospitalizací v dětském věku. [Natarajan and Shankaran, 2016]. V české studii transplantace dělohy byly porody plánovány po 35. týdnu těhotenství.

### **3.13 Dispenzární kontroly v těhotenství**

Standardní péče o těhotnou po transplantaci dělohy se téměř neliší od běžné rizikové těhotné s výjimkou vyšší frekvence sledování. V první švédské studii byly těhotné sledovány v intervalu 3 týdnů [Brännström et al., 2015].

Standardní těhotenská kontrola (pravidelná vyšetření) dle doporučeného postupu č. 1/2019 České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS) obsahuje: sběr anamnestických

údajů a určení míry rizika, zevní vyšetření těhotné, stanovení hmotnosti a krevního tlaku, chemické vyšetření moči k vyloučení bílkoviny a cukru a detekci známek vitality plodu. V rámci sledování těhotenství po UTx doplňujeme na našem pracovišti pravidelné vyšetření in speculam – vizuální posouzení vzhledu a zbarvení děložního čípku, přičemž lividní zbarvení by mohlo signalizovat rejekci. Dále se pravidelně provádí kontrola sérové hladiny tacrolimu, ultrazvuková cervikometrie, biometrie plodu a průtokové parametry uteroplacentárního a fetoplacentárního řečiště. Interval kontrol v těhotenství jsme stanovili na 2 týdny.

Švédský tým vytvořil skórovací histopatologický systém hodnocení subklinické rejekce dělohy [Mölne et al., 2017]. Cervikální biopsie ke kontrole známek rejekce dělohy byla provedena v průběhu dosavadních 20 těhotenství ve světě průměrně dvakrát. Informace o detekovaných histologických známkách rejekce v těhotenství byly dosud publikovány jen jednou, a to případ lehké rejekce v první švédské studii, přičemž po krátkodobém podání kortikosteroidů a provedení kontrolní biopsie histologické známky rejekce vymizely [Brännström et al., 2015]. Vzhledem k malému počtu dosavadních těhotenství po UTx však dosud není zřejmé, zda by vyšší frekvence biopsií v těhotenství mohla vést ke komplikacím (např. krvácení, infekce, předčasný odtok plodové vody, předčasný porod). Je možné, že i tato potenciální rizika vedla jednotlivé výzkumné týmy k tomu, aby na rozdíl od pravidelných biopsií v intervalu cca dvou měsíců v době před otěhotněním, prováděli biopsie v graviditě méně často. Velmi nízká frekvence biopsií k detekci subklinické rejekce se proto zdá víceméně formální. Včasné zachycení „opravdové“ rejekce dělohy se v čtyřměsíčním intervalu biopsií jeví jako málo pravděpodobné. Ve světle těchto formálních přístupů se naše skupina rozhodla neprovádět biopsie v graviditě podle předem stanoveného scénáře, ale pouze v závislosti na případné změně vzhledu resp. zbarvení ektocervixu ve dvoutýdenních intervalech. Vzhled děložního hrdla se při vyšetření v zrcadlech během obou našich těhotenství neměnil, standardní růžová barva přetrvávala po celou dobu gravidit, a biopsie proto nebyla indikována.

### **3.14 Ultrazvuková vyšetření**

#### **3.14.1 Prvotrimestrální screening**

Těhotným po transplantaci dělohy je stejně jako většině těhotných žen v ČR prováděn prvotrimestrální screening vrozených vývojových vad. Ten podstupují v gestačním týdnu 11+0 až 13+6. Metodou volby je kombinovaný test založený na algoritmu Fetal Medicine

Foundation. Jedná se o odběr biochemických markerů – volná podjednotka beta hCG (humánní choriový gonadotropin) a PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) – v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením (sledování morfologie plodu a vyšetření nuchální translucence a tzv. soft markerů – přítomnost nosní kosti a trikuspidální regurgitace, průtoková charakteristika ductus venosus). Po zadání mateřských charakteristik (věk, anamnéza) a biometrického parametru CRL (crown-rump length) počítačový software vypočítá riziko nejčastějších trisomií, tedy morbus Down, Edwards a Patau. Při 5% falešné pozitivitě má tento screening detekční schopnost (DR) více než 95 % [Nicolaidis, 2004].

Větší rozměr nuchální translucence (NT) je však možné nalézt i u jiných genetických a morfologických vrozených vývojových vad. Rovněž některé infekce, např. toxoplasmosa, cytomegalovirus a parvovirus B19, mohou být příčinou vyšší hodnoty NT. Prvotrimestrálním screeningem lze detekovat až 61 % závažných strukturálních anomálií plodu [Karim et al., 2017]. Druhou možností, kterou jsme využili i v naší studii, je připojení screeningu hlavních aneuploidii pomocí cell-free DNA testu. Toto vyšetření má DR až 99,5 % při falešné pozitivitě 0,05 % pro Downův syndrom. Stále více autorů se v poslední době přiklání k provedení cell-free DNA testu v kombinaci s morfologickým screeningem jako nejefektivnějšímu nástroji v odhalení vrozených vývojových vad v prvním trimestru.

V dosavadní odborné literatuře nejsou zmínky o invazivních metodách prenatální diagnostiky (aminocentéze, odběr choriových klků) u pacientek po UTx. Začínají se ale objevovat diskuze o provádění PGT-A (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy). PGT-A by se mohlo podílet na snížení rizika potratů a redukci doby do otěhotnění, argumentem proti je sporný význam u mladších pacientek a cena vyšetření [Chattopadhyay et al., 2021]. V českém souboru nebylo PGT-A použito. U našich mladých příjemkyň dělohy totiž nebyly zaznamenány žádné rizikové faktory, které by ospravedlnily riziko metody spojené s poškozením embryí [Chmel et al., 2020a]. Bohužel, švédští průkopníci metody ve svých publikacích o porodech po UTx neprezentovali, zda v rámci in vitro oplodnění před samotnou transplantací prováděli či neprováděli PGT-A [Brännström et al., 2015]. To by mohlo vést ke spekulaci, že se žádné invazivní prenatální diagnostické testy u jejich těhotných příjemkyň dělohy nedělaly, přestože většina těhotných byla ve věku okolo 35 let a užívaly zpravidla kombinaci dvou imunosupresiv s kortikosteroidy.

Screening preeklampsie a fetální růstové restrikce (dle algoritmu Fetal Medicine Foundation) lze provést v rámci prvotrimestrálního screeningu, ale jak bylo uvedeno výše,

pacientky po transplantaci dělohy již od začátku užívají low-dose aspirin, a proto by tento test neměl žádný přínos.

### **3.14.2 Podrobné hodnocení morfologie plodu**

Morfologický sken se standardně provádí mezi 20. a 22. týdnem těhotenství, při dobrých akustických podmínkách jej však lze provést i dříve. Hodnotí se růstová křivka plodu za použití parametrů BPD, HC, AC a FL (biparietální průměr hlavy, obvod hlavy, obvod břicha a délka femuru), vzhled a lokalizace placenty a množství plodové vody. Hodnocení morfologie plodu se provádí dle doporučeného postupu ČGPS č. 4/2019 nebo dle doporučení ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology) [Salomon et al., 2011].

Jak bylo zmíněno výše, při adekvátně načasovaném vysazení mykofenolát mofetilu se všeobecné riziko vrozených vývojových vad nezvyšuje, ale vzhledem ke sporným datům týkajících se užívání kortikosteroidů v prvním trimestru by se měl vyšetřující ultrazvukový diagnostik zaměřit na orofaciální oblast plodu.

### **3.14.3 Cervikometrie**

Měření délky děložního hrdla je jednoduchou metodou predikce rizika předčasného porodu. Její senzitivita však dosahuje pouze 55 % při 10% falešné pozitivitě [To et al., 2006]. Za normální nález nezvyšující riziko předčasného porodu se považuje délka hrdla 25 mm (v některých studiích 30 mm). Při délce hrdla pod 15 mm je téměř 60% riziko porodu do jednoho týdne [Sotiriadis et al., 2010]. V těhotenstvích po UTx nebyla dosud zaznamenána zkrácená cervikometrie. Všechny dosavadní předčasné porody po UTx měly jiné příčiny (preeklampsie, cholestatická hepatóza, pravidelná děložní činnost, předčasný odtok plodové vody).

### **3.14.4 Poruchy placentace**

Hodnocení placenty je nedílnou součástí všech standardních ultrazvukových vyšetření v průběhu těhotenství. Abnormální invaze trofoblastu do myometria se popisuje jako placenta accreta spectrum (PAS), v dřívější terminologii morbidně adherující placenta. Jedná se o patologický stav s vysokou morbiditou a mortalitou [Silver et al., 2006].

Patogeneze poruch placentace spočívá v invazi trofoblastu v místě defektní decidualizace, nejčastěji do jizvy po chirurgickém zákroku na děloze (císařský řez, kyretáž, myomektomie,

atd.). Hlavními rizikovými faktory jsou předchozí císařský řez a placenta praevia. Se stoupajícím počtem prodělaných císařských řezů riziko PAS stoupá, po jednom císařském řezu je 3%, ale po čtyřech císařských řezech již 61 %. Do studií transplantace dělohy byly zařazeny ženy s maximálně jedním císařským řezem v anamnéze, tedy rizika jsou sice nízká, ale přesto je s nimi třeba počítat.

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) recentně vydalo metodické pokyny k diagnostice a řešení včestného lůžka. Klasifikace FIGO definuje tři stupně (grade 1 - abnormálně adherentní placenta, 2 - abnormálně invazivní placenta increta, 3 - placenta percreta) [Jauniaux et al., 2019]. Mezi markery ultrazvukového stagingu akretního růstu (publikovaný ISUOG) patří placentární lakuny, porušení hypoechogenní vrstvy pod placentou, ztenčení myometria, abnormální vaskularizace, porušení linie stěny močového měchýře a invaze placenty do okolí. PAS0 = placenta praevia bez ultrazvukových známek invaze, nebo placentární lakuny jako jediný marker; PAS1 = přítomné alespoň 2 markery - lakuny, porušení hypoechogenní vrstvy nebo stěny měchýře; PAS2 = PAS1 + abnormální vaskularizace v uterovesikálním prostoru; PAS3 = PAS1 nebo PAS2 + podezření na invazivní růst do parametrií [Cali et al., 2019].

V kontextu s UTx je nutné zdůraznit, že nezávislým rizikovým faktorem rozvoje PAS jsou i metody asistované reprodukce. Z dosavadních dat týkajících se UTx nelze zatím posoudit, zda tato léčba neplodnosti a s ní spojené komplikace, které mohou poškodit endometrium (např. infekce, rejekce), by mohla být rizikem patologické placentace [Salmanian et al., 2020].

Autoři z amerického Clevelandu recentně publikovali případ úspěšného těhotenství po transplantaci dělohy s PAS. Rizikovým faktorem vzniku PAS byl u této ženy jeden chirurgický zákrok na děloze (revize děložní dutiny děložní pro předchozí potrat). Těhotenství bylo ukončeno ve 34. gestačním týdnu (34+2) císařským řezem se současně provedenou hysterektomií. Histopatologické vyšetření dělohy prokázalo téměř úplnou absenci deciduy v místě placentace. Souvislost PAS s předchozími rejekcemi štěpu je diskutabilní, ale právě u této pacientky po UTx byly zachyceny známky těžké rejekce dělohy s následnou agresivní antirejekční terapií. Rejekce byla léčená celkem 4 měsíce a její zvládnutí bylo přes veškerou dostupnou terapii velmi obtížné [Flyckt et al., 2020]. Tato kazuistika ukazuje přístup k řešení PAS v těhotenství po UTx. Ačkoliv jsou k dispozici



konzervativní možnosti, měl by být proveden elektivní císařský řez s hysterektomií ve 34.-36. gestačním týdnu.

### 3.15 Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV) je velmi rozšířený DNA virus, který představuje závažný problém transplantační i fetomaternální medicíny. Výskyt v populaci dosahuje 50-90 %. Podobně jako v případě jiných herpesvirů se onemocnění dostane po odeznění primární infekce do latentní fáze. U uživatelů imunosupresivní léčby však může dojít k reaktivaci infekce (k aktivní replikaci viru) a vzniku život ohrožujícího onemocnění. Nejrizikovější skupinu představuje CMV negativní příjemkyně s CMV pozitivní dárkyní (donor/recipient - D+/R-), riziko se postupně snižuje u kategorií D+/R+, D-/R+ a D-/R-, a to v uvedeném pořadí. Poměrně robustní data jsou k dispozici ze studií transplantací ledviny. Incidence symptomatické CMV se u příjemců transplantované ledviny pohybuje mezi 0–10 %, pouze u pacientek s hrozící primoinfekcí (D+/R-) přesahuje incidence 20 %. Dalším problémem jsou dlouhodobé konsekvence (zhoršení přežívání štěpů i příjemců orgánu) při asymptomatické replikaci viru (tedy DNA viru je detekovatelná v krvi). CMV sérostatus dárce a příjemce (D/R) by měl být stanoven před transplantací a je určujícím prediktorem rizika infekce a managementu po transplantaci [Machová and Reischig, 2017].

Mezi orgány, které CMV postihuje, patří zejména plíce, gastrointestinální trakt, játra, oko, ledviny myokard a pankreas. Specifickou komplikací transplantační medicíny představuje akutní a chronická rejekce štěpu. CMV infekce akceleruje aterosklerózu, může vést k rozvoji diabetu, syndromu Guillain-Barré a rozvoji oportunních infekcí [Freeman, 2009].

V české studii užívaly příjemkyně dělohy 3-6 měsíců trvající profylaxi CMV valganciklovirem. Embryotransfer je povolen v odstupu alespoň jednoho měsíce po ukončení profylaxe. Pravidelné PCR (polymerase chain reaction) testy u těhotných žen po UTx na DNA CMV jsou standardem [Fronek et al., 2020]. Německý tým referoval o jednom případě CMV infekce 7 měsíců po UTx, která byla úspěšně vyléčena valganciklovirem [Brucker et al., 2020].

Cytomegalovirus je nejčastější kongenitální virovou infekcí, přičemž postihuje 0,2-2,2 % novorozenců. Většina infekcí je asymptomatických, ale příznaky onemocnění se mohou rozvinout až u 10-15 % dětí s CMV pozitivitou. Bohužel, i asymptomatické děti mají zvýšené riziko poruch nervového vývoje, zejména poruch sluchu [Boppana et al., 2001].

Vyšší riziko transplacentárního přenosu mají ženy s primární infekcí v těhotenství (32 %). V případě reaktivace infekce dosahuje riziko 1,4 %. Riziko kongenitální infekce stoupá v korelaci s gestačním stářím z 35 % v prvním trimestru na 47 % ve třetím, ovšem závažnost postižení naopak s gestačním stářím klesá [Kenneson and Cannon, 2007].

Ve starší odborné literatuře jsou popsány kazuistiky kongenitální CMV infekce u dětí žen po transplantaci jater a ledvin [Laifer et al., 1995, Evans et al., 1975].

V těhotenství po transplantacích solidních orgánů se žena opakovaně testuje na CMV. V případě positivity se plody vyšetřují pomocí ultrazvuku. Mezi ultrazvukové markery intrauterinní CMV infekce patří zejména abnormality centrálního nervového systému (ventrikulomegalie, mikrocefalie, nitrolební kalcifikace a krvácení, periventrikulární cysty, hypoplazie mozečku, abnormality kortexu), hyperechogenní střevo, poruchy růstu plodu (fetální růstová restrikce) a výpotky (ascites, perikardiální výpotek, celkový hydrops plodu). V případě detekce jedné z těchto abnormalit a při podezření na CMV infekci se provádí odběr plodové vody a diagnostika CMV DNA pomocí PCR. Amniocentéza se provádí po minimálně 8 týdnech od infekce (nebo její reaktivaci) a po 20. týdnu těhotenství v zájmu snížení falešné negativity testu. Ultrazvukové markery se mohou objevit i v odstupu více než 12 týdnů po infekci [Khalil et al., 2020]. V rámci studií UTx zatím nebyl publikován případ reaktivace nebo primoinfekce CMV v těhotenství a novorozenci testovaní na CMV byli negativní. V dallaské studii pozorovali jeden případ transplantace u D+/R-. U příjemkyně se rozvinula systémová CMV infekce i přes standardní profylaxi. Tuto infekci se podařilo eradikovat před embryotransferem a bylo popsáno úspěšné těhotenství zakončené porodem zdravého dítěte [Rosenzweig et al., 2021].

### **3.16 Komplikace po transplantaci dělohy**

Hlavní pooperační komplikací u příjemkyň dělohy je nutnost provedení akutní hysterektomie. Incidence se uvádí mezi 23-28 %. Důvodem je zejména trombóza štěpu a bakteriální a virová infekce, ale byla popsány i kandidová vaskulitida štěpu a krvácení [Jones et al., 2019, Daolio et al., 2020]. Mezi další komplikace patří vesikovaginální fistula a dehiscence či stenóza uterovaginální anastomózy. Mezi méně závažné se řadí infekce močového traktu a pooperační pleurální výpotky. Rejekce transplantátu je další komplikací sui generis.

## **4. Popis řešení a výsledky výzkumu**

### **4.1 Soubor a metodika**

#### **4.1.1 Charakteristika souboru, demografická data**

V rámci české studie transplantace dělohy v léčbě AUFI bylo provedeno 10 z celkově 20 předpokládaných transplantací dělohy, přičemž 5 bylo od žijících a 5 od zemřelých dárkyň. Studie UTx v léčbě AUFI byla registrována v ClinicalTrials.gov pod číslem 03277430. Charakteristiky příjemkyň i dárkyň dělohy jsou uvedeny v tabulkách 2 až 5.

Tabulka 2 - Charakteristiky živých dárkyň (LD1-LD5)

	LD1	LD2	LD3	LD4	LD5
Vztah k pacientce	matka	sestra matky	matka	matka	matka
Věk	53	58	47	49	49
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28	32	34	19	22
Menopauza	5 let	5 let	6 měsíců	ne	ne
Spontánní porody (počet)	2	2	0	3	2
Císařské řezy (počet)	0	0	1	0	0
Velikost dělohy (CC/AP/LL, mm)	60x33x41	63x34x37	90x40x53	71x34x44	92x55x54
Průměr UtA vpravo (mm)	2,6	2,4	2,9	2,7	2,1
Průměr UtA vlevo (mm)	2,9	2,6	2,2	2,5	3,0
Průměr UtV vpravo (mm)	3,2	3,9	3,0	4,9	5,5
Průměr UtV vlevo (mm)	4,3	4,1	4,1	6,8	6,5

BMI, body mass index; LD, living donor; UtA, uterinní arterie; UtV, uterinní vena; CC, kraniokaudální; AP, antero-posteriorní; LL, latero-laterální

Tabulka 3 - Charakteristiky zemřelých dárcyň (DD1-DD5)

	DD1	DD2	DD3	DD4
Věk	57	24	20	56
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20	33	24	22
Menopauza	ano	ne	ne	ano
Spontánní porody (počet)	1	0	0	1
Císařské řezy (počet)	0	0	0	0

BMI, body mass index; DD, deceased donor

Tabulka 4 - Charakteristiky příjemkyň (LDR1-LDR5)

	LDR1	LDR2	LDR3	LDR4	LDR5
Věk (roky)	30	26	23	26	26
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22	18	25	19	22
Příčina chybění dělohy	MRKHS	MRKHS	MRKHS	MRKHS	MRKHS
Vytvoření pochvy	kongenitálně	laparoskopicky (sec. Vecchietti)	laparoskopicky (sec. Vecchietti)	laparoskopicky (sec. Vecchietti)	laparoskopicky (sec. Vecchietti)
Abnormality ledvin	ne	ne	ne	ne	ne
Počet fertilizovaných oocytů	25	34	24	23	22
Počet kryoprezervovaných blastocyst (5 denních)	16	12	11	10	18
Počet ovariálních punkcí	1	2	3	2	2
Hladina antimulleriánského hormonu (ng/mL)	4.2	5.9	4.0	3.7	8.7
Komplikace v rámci asistované reprodukce	hemoperitoneum po punkci oocytů - laparoskopie	ne	ne	ne	ne

Tabulka 5 - Charakteristika příjemkyň (DDR1-DDR5)

	DDR1	DDR2	DDR3	DDR4	DDR5
Věk (roky)	30	26	25	33	25
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20	21	19	17	32,5
Příčina chybní dělohy	MRKHS	MRKHS	MRKHS	MRKHS	MRKHS
Vytvoření pochvy	laparoskopicky (sec. Vecchietti)	laparoskopicky (sec. Vecchietti)	dilatací	kongenitálně	kongenitálně
Abnormality ledvin	ne	ne	ne	ageneze jedné ledviny	ne
Počet fertilizovaných oocytů	19	26	21	22	17
Počet kryoprezervovaných blastocyst (5 denních)	11	13	12	10	12
Počet ovariálních punkcí	2	1	1	3	1
Hladina antimülleriánského hormonu (ng/mL)	5.1	4.8	5.5	4.3	NA
Komplikace v rámci asistované reprodukce	ne	OHSS 2.stupně	OHSS 1. stupně	ne	ne

#### **4.1.2 Ultrazvukové vyšetření před transplantací dělohy**

Při iniciálním vyšetření potenciální dárkyně se v první řadě hodnotí morfologie dělohy. Ultrazvukové vyšetření pomáhá vyloučit abnormalitu endometria, vrozené vady dělohy, myomy v myometriu, anomálie děložních cév, asymetrii děložní dutiny a pomáhá hodnotit jizvu na děloze po císařském řezu (jeden císařský řez v anamnéze dárkyně nebyl vylučovacím kritériem přijetí dárkyně do české studie UTx). Ultrazvukové vyšetření bylo provedeno transvaginální sondou a průtokové parametry uterinních arterií a průměry vén byly měřeny v místě jejich přístupu k děloze.

#### **4.1.3 Ultrazvukové vyšetření v časném pooperačním období po transplantaci dělohy**

Protokol provedení ultrazvukového vyšetření v prvním týdnu po transplantaci dělohy v rámci hospitalizace příjemkyň v IKEM zahrnoval: dopplerovské zobrazení průtoku arteriemi, pokud by byly zobrazitelné, tak i vénami, kraniokaudální a anterioposteriorní rozměr dělohy (CCxAP), v prvních 2-3 dnech po 12 hodinách, poté jednou denně. Vyšetření byla provedena transabdominální sondou a barevným dopplerovským mapováním. Cílem ultrazvukového vyšetření v prvním týdnu po UTx bylo odhalit suspekci na přerušování krevního toku v uterinních arteriích a zároveň vyloučit počínající trombózu cév štěpu. Naše ultrazvukové vyšetření se primárně opíralo o zvětšení anterioposteriorního průměru dělohy minimálně o 15 mm, který souvisí s edémem dělohy, ve srovnání s předchozím vyšetřením v posledních 24 hodinách, ale také o zástavu perfuze, která byla patrna při předchozím vyšetření barevným dopplerovským mapováním. Na ultrazvukové vyšetření navazovalo klinické vyšetření v gynekologických zrcadlech a v případě poruchy perfuze nález lividního zbarvení edematózního ektocervixu.

#### **4.1.4 Ultrazvukového vyšetření v průběhu prvního roku po transplantaci dělohy**

Po ukončení hospitalizace byly příjemkyně ultrazvukově vyšetřovány ultrazvukovým diagnostikem ve FN Motol. V rámci vyšetření byly sledovány tyto parametry: rozměry dělohy, zobrazitelnost uterinních arterií a vén a pulsatilní indexy uterinních arterií v první fázi menstruačního cyklu. Vyšetření byla provedena kombinovaně, a to transvaginální i transabdominální sondou. Ultrazvukové vyšetření sloužilo i k ověření suspekce na některé pozdní komplikace po transplantaci (stenóza utero-vaginální anastomózy apod.).



#### **4.1.5 Ultrazvukové vyšetření v těhotenství po transplantaci dělohy**

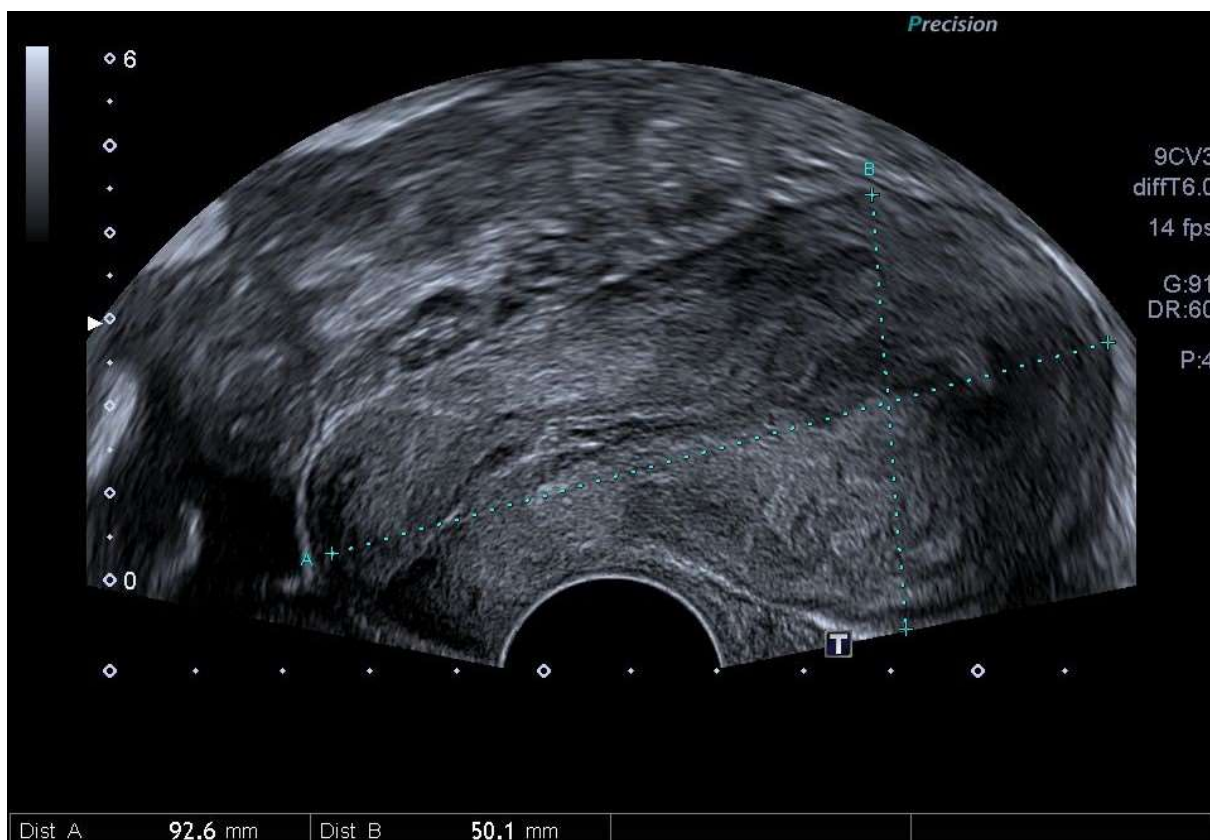
Ultrazvuková vyšetření v těhotenství byla prováděna v rámci kontrol v intervalu 2 týdnů. Primárním cílem ultrazvukového vyšetření bylo sledování funkce fetoplacentární jednotky včetně perfuze uterinními arteriemi a měření příslušných pulsatilních indexů (PI).

## 4.2 Výsledky výzkumu

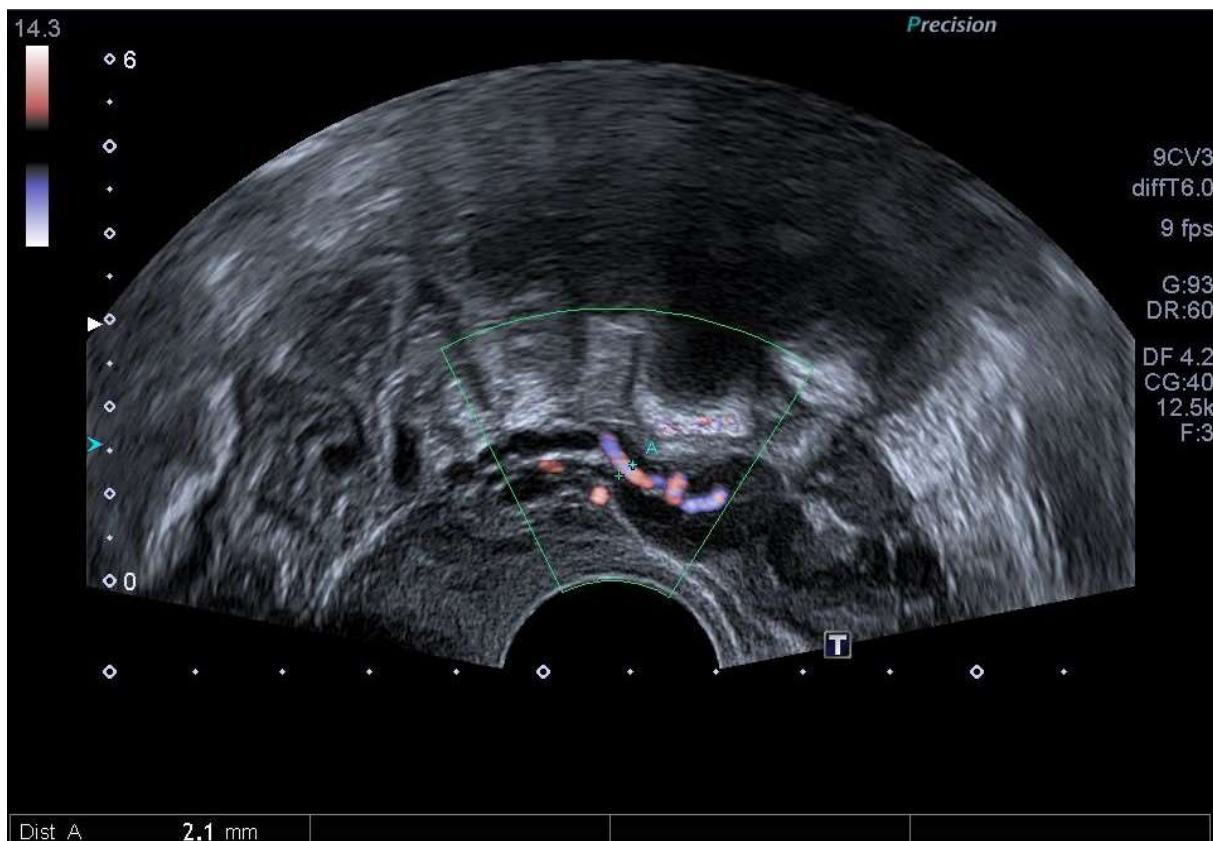
### 4.2.1 Vyšetření dárkyně před transplantací dělohy

V našem souboru dárkyň byl diagnostikován jeden drobný submukozní myom (typ 0, největší rozměr 10mm), který byl úspěšně hysteroskopicky odstraněn několik měsíců před samotnou transplantací matčiny dělohy své dceři (LD5). Jinou abnormalitu endometria, děložní dutiny a myometria jsme v našem souboru dárkyň nezaznamenali. V případě jedné žijící dárkyně (LD3) byla zhodnocena jizva po císařském řezu, přičemž tloušťka děložní stěny v místě jizvy dosáhla minimálně 4 mm a nebyl patrný niche.

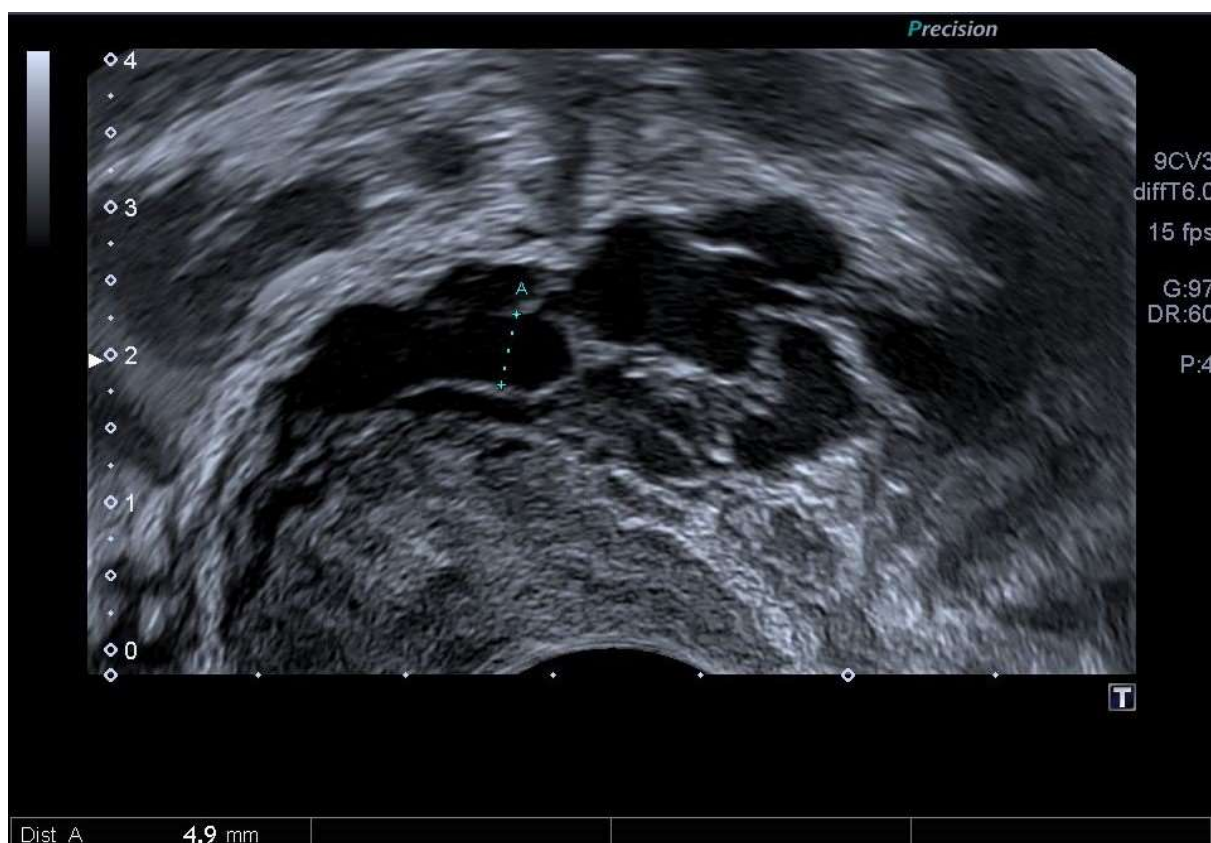
V souboru žijících dárkyň se ultrazvukové průměry arterií pohybovaly v rozmezí 2,1–3 mm a šíře uterinních vén dosahovala 3,0–6,8 mm (tabulka 2, obrázky 5-7). Z organizačních důvodů nebyly v souboru zemřelých dárkyň uterinní cévy ultrazvukem hodnoceny, vyšetření se omezilo pouze na morfologii dělohy. Dárkyně dělohy s potvrzenou mozkovou smrtí byly vyšetřeny v IKEM krátce před odběrem dělohy pomocí přenosného ultrazvukového přístroje, který neměl adekvátní technické předpoklady k dostatečně kvalitnímu zobrazení vaskularizace. V těchto případech bylo hodnocení kvality uterinních cév ponecháno na celkové posouzení odebrané dělohy a cév po odběru na back-table. Kvalita perfuze děložními cévami roztokem Custodiolu® na back-table byla rozhodujícím kritériem pro posouzení vhodnosti dělohy k transplantaci. Ultrazvukové abnormality morfologie dělohy nebyly zaznamenány ani u jedné z 5 zemřelých dárkyň.



Obrázek 5 - Zobrazení dělohy dárkyně (transvaginálně)



Obrázek 6 - Zobrazení uterinních cév dárkyně (transvaginálně)



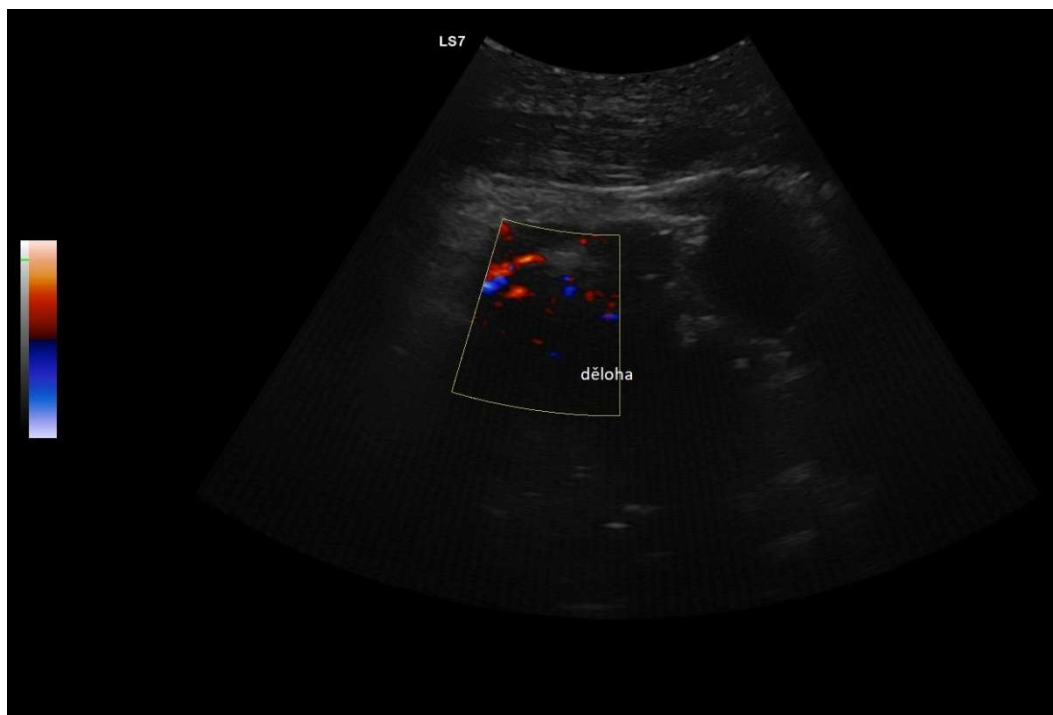
Obrázek 7 - Zobrazení venózních pletení v úrovni přístupu uterinní vény k děloze

#### 4.2.2 Ultrazvukové vyšetření po transplantaci dělohy

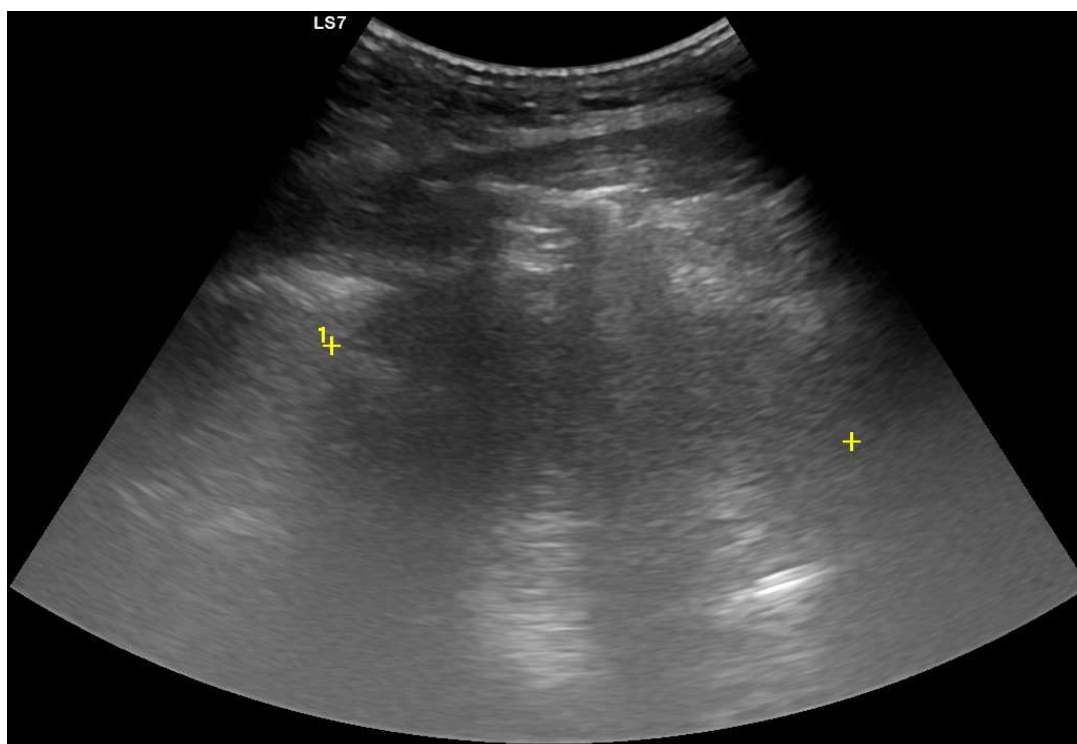
Ultrazvuková vyšetření byla prováděna dvěma vyšetřujícími, jeden se specializovanou způsobilostí ve vnitřním lékařství (IKEM) a jeden v gynekologii a porodnictví (FN Motol). V prvních pooperačních dnech byly využity přístroje kategorie low-end až střední třída v IKEM (Toshiba® Xario 200) a po převedení pacientky do ambulantní péče byl použitý high-endový přístroj (Toshiba® Aplio i500).

Na původní záměr studie sledovat a popsat v časném pooperačním průběhu pulsatilní indexy a průtokové rychlosti v transplantované děloze a exaktní rozměry dělohy jsme postupně rezignovali, neboť se ukázala příliš velká inter- i intra-observer variabilita. Artérie jsme byli schopni zobrazit ve většině případů již krátce po transplantaci (obrázek 8), ale venózní řečiště bylo detekovatelné až po propuštění pacientky do domácí péče při kontrolách ve FN Motol. V rámci snahy o maximalizaci detekce vaskulárních komplikací byl na uterinní artérie štěpu pacientkám peroperačně implantován dopplerovský senzor Cook-Swartz Doppler Probe (Cook Medical® LLC, Bloomington, IN, USA), nejdříve pouze na jednu, ale později na základě zkušenosti s časnou trombózou štěpu na obě artérie. Tato metoda poskytovala informaci o pulzaci děložních tepen v prvním týdnu po transplantaci.

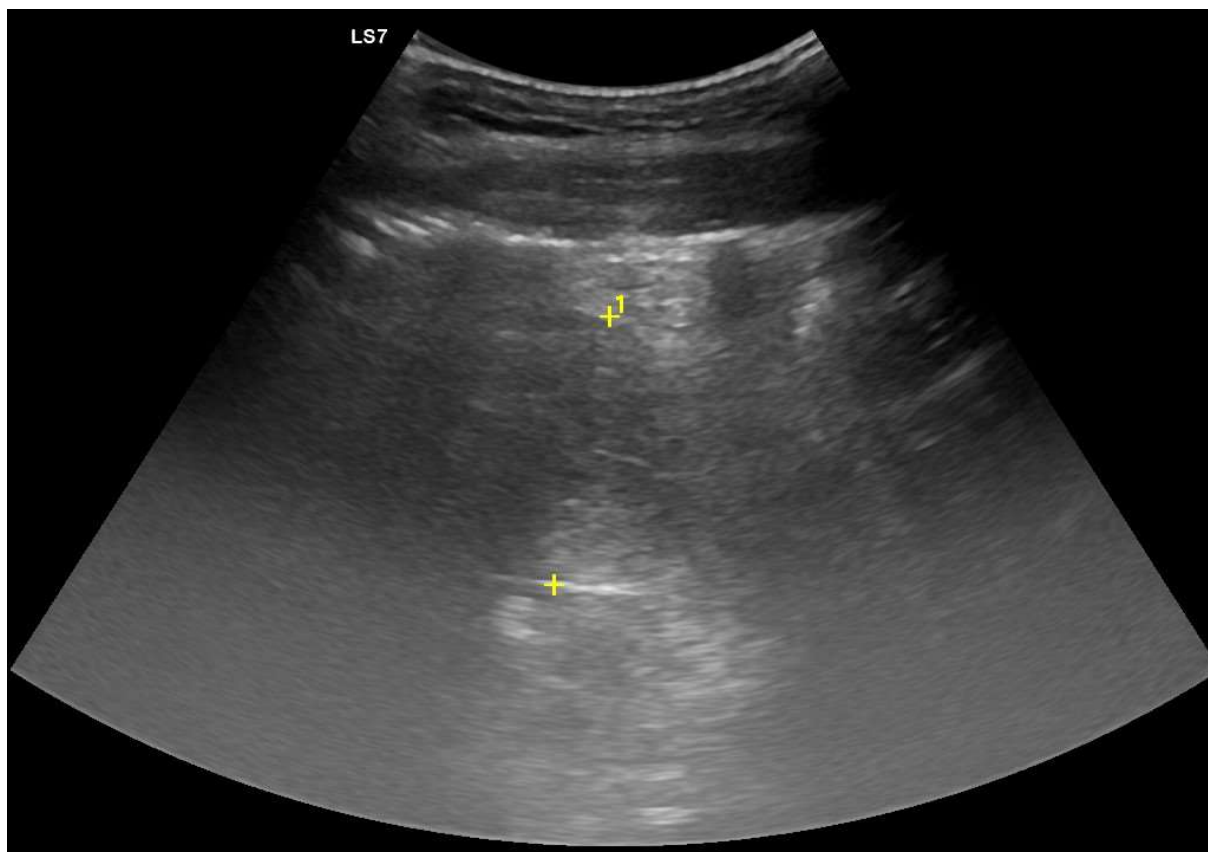
Kraniokaudální měření dělohy prováděné oběma vyšetřujícími nebylo reprodukovatelné (obrázek 9). Anteroposteriorní rozměr dělohy (obrázek 10) byl však poměrně dobře reprodukovatelný a jeho medián v prvních sedmi dnech po operaci byl 44 mm.



Obrázek 8 - Zobrazení perfuze při děložní hraně a fundu druhý pooperační den  
(transabdominálně)



Obrázek 9 - Zobrazení dělohy a měření CC rozměru druhý pooperační den  
(transabdominálně)



Obrázek 10 - Zobrazení dělohy a měření AP rozměru první pooperační den (transabdominálně)

#### 4.2.2.1 Hrozící rejekce dělohy

Známky subklinické rejekce se mohou vyskytnout až u 45 % cervikálních biopsií žen po UTx [Daolio et al., 2020]. V našem souboru příjemkyň dělohy byla rejekce štěpu zjištěna u 4 žen. Převážně se jednalo o mírnou formu subklinické rejekce [Mölne et al., 2017]. Ve studii jsme prováděli v době odběru cervikální biopsie k detekci známek rejekce dělohy ultrazvuková vyšetření průtokových parametrů uterinních artérií s cílem studovat vztah rejekce (potvrzené histopatologicky) s perfuzními parametry transplantované dělohy.

#### 4.2.2.2 Časná trombóza cév děložního štěpu

Časná trombóza štěpu představuje spolu s akutní těžkou rejekcí dělohy nejzávažnější časné pooperační komplikace. Trombóza se objevila u dvou příjemkyň našeho souboru.

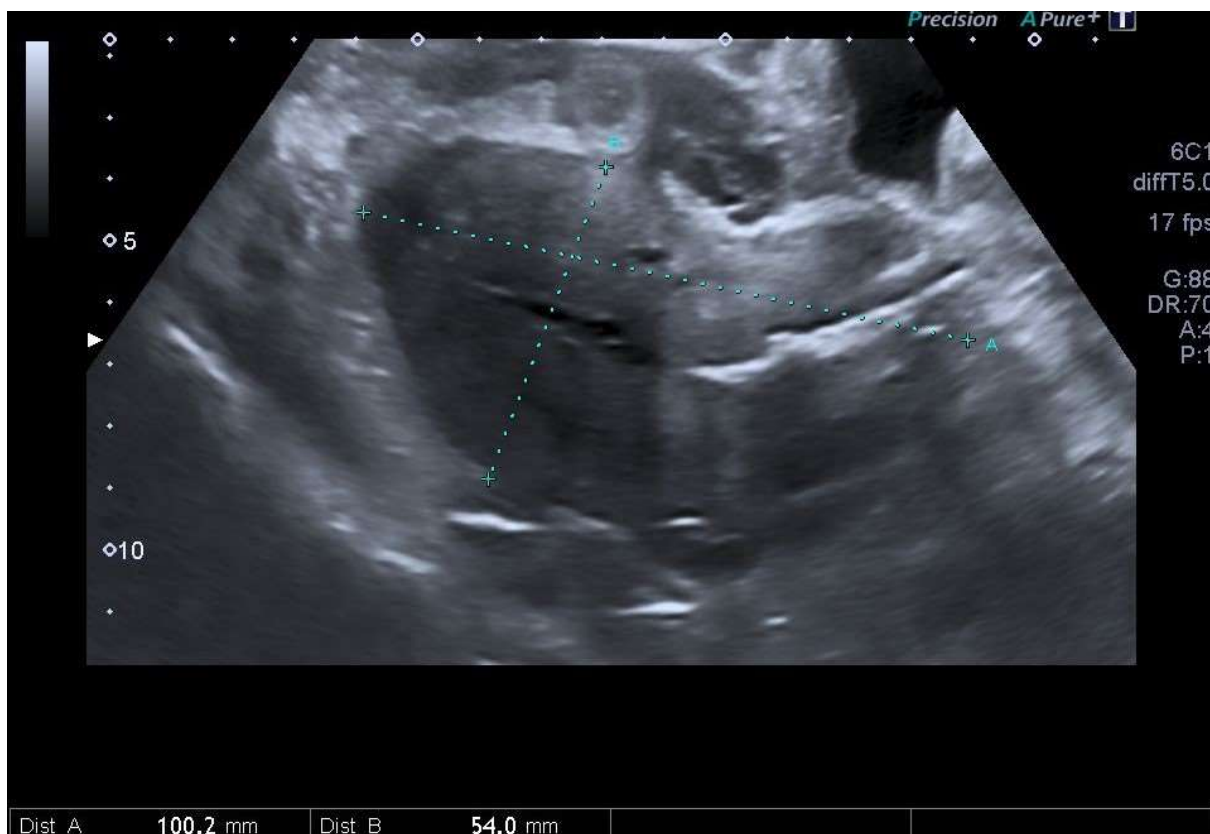
První případ trombózy byl zaznamenán po v pořadí druhé české UTx, přičemž se jednalo o první příjemkyni dělohy od 57leté zemřelé dárkyně (DDR1). V tomto případě byl v den

plánovaného propuštění (7. pooperační den) ultrazvukem diagnostikován edém dělohy a zástava perfuze oběma uterinními arteriemi. Klinické vyšetření in speculam potvrdilo lividně zbarvený děložní čípek. Na základě obou vyšetření byla pacientka indikována k akutní hysterektomii.

Druhým případem trombózy byla čtvrtá příjemkyně dělohy od 49leté žijící dárkyně – matky příjemkyně (LDR4). Během 5. pooperačního dne bylo vyjádřeno podezření na malpozici dopplerovského senzoru na uterinní arterii, který přestal snímat průtok. Na základě toho byla provedena okamžitá ultrazvuková kontrola (obrázek 11). Dopplerovské vyšetření uterinních arterií prokázalo residuální průtoky kontralaterálně a nulové na straně senzoru a anteroposteriorní rozměr dělohy byl oproti předchozímu dnu zvětšen. In speculam byl nalezen lividně zbarvený děložní čípek. Bylo vysloveno podezření na počínající hemoragickou nekrózu štěpu. Při akutní relaparotomii byla provedena trombektomie z obou uterinních žil a transplantovaná děloha po obnovení perfuze zružověla a klinické známky nekrózy nebyly patrné. Děloha byla ponechána in situ. Dále probíhaly dopplerovské kontroly, kde byl každý den potvrzen průtok uterinním řečištěm až do 15. pooperačního dne, kdy se opakoval předchozí scénář. Záchrana dělohy již nebyla reálná, a proto byla provedena okamžitá hysterektomie.

V obou případech byla histopatologicky potvrzena hemoragická nekróza dělohy a nález byl uzavřen jako trombóza výtokového traktu. V obou případech bylo podezření vyplývající z ultrazvukového vyšetření confirmováno klinickým přímým zobrazením děložního čípku v gynekologických zrcadlech. U obou příjemkyň dělohy s trombózou štěpu bylo pozorováno zvětšení anteroposteriorního rozměru ve srovnání s předchozím vyšetřením o 15 resp. 18 mm.





Obrázek 11 - Edém dělohy a nehomogenní myometrium při nekróze štěpu  
(transabdominálně)

#### 4.2.3 Ultrazvukové vyšetření v prvním roce po transplantaci dělohy

Výsledky pooperačního sledování shrnují tabulky 6 a 7. Velikosti transplantovaných děloh se v žádném z rozměrů nelišily o více než 10 mm ve srovnání s rozměry při propuštění pacientky. Subjektivně hodnocená morfologie se také dále neměnila. V případě nálezů jednostranné redukce perfuze (LDR1, DDR4) jsme pozorovali postupný vzestup perfuze (rekanalizací nebo tvorbou kolaterál) v průběhu prvních 3 týdnů po operaci. V dalších 3 případech (LDR2, LDR3, DDR3) jsme zaznamenali přetrvávající jednostrannou dominanci perfuze – širší cévy ve větším množství (subjektivně hodnoceno) než kontralaterálně (obrázek 12,13). Během prvního roku po UTx se však pulsatilní indexy oboustranně postupně vyrovnaly.

Medián nástupu první menstruace po UTx u našich příjemkyň dělohy byl 8 (5-14) týdnů po operaci s výjimkou poslední transplantované pacientky (DDR5), která měla po transplantaci subtotální obstrukci uterovaginální anastomózy a intermitentně zavedený vaginální stent

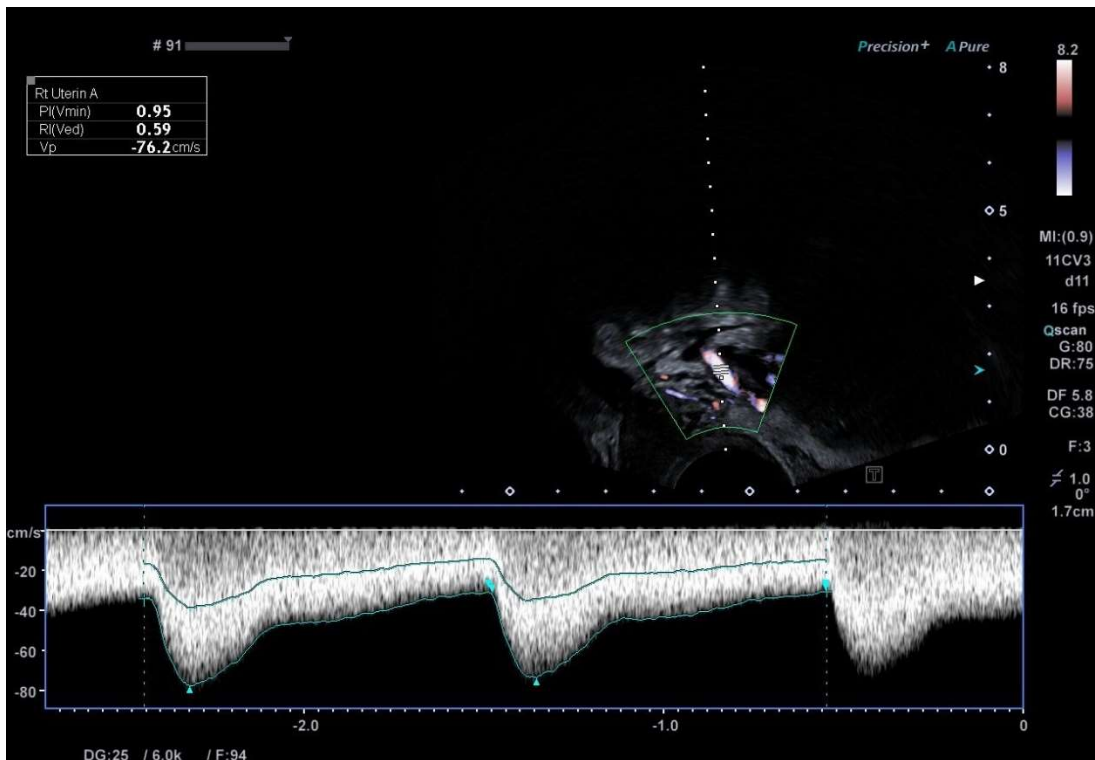
dilatující pochvu, přičemž pacientka průběžně nepravidelně krvácela z rodidel a nebylo jednoznačně možné odlišit menstruaci od krvácení z rodidel z defektu po zavedení stentu. Ultrazvukové známky proliferace endometria byly prokázány u všech příjemkyň přibližně 3 týdny před prvním menstruačním krvácením.

Tabulka 6 - Pooperační charakteristiky (LDR1-LDR5)

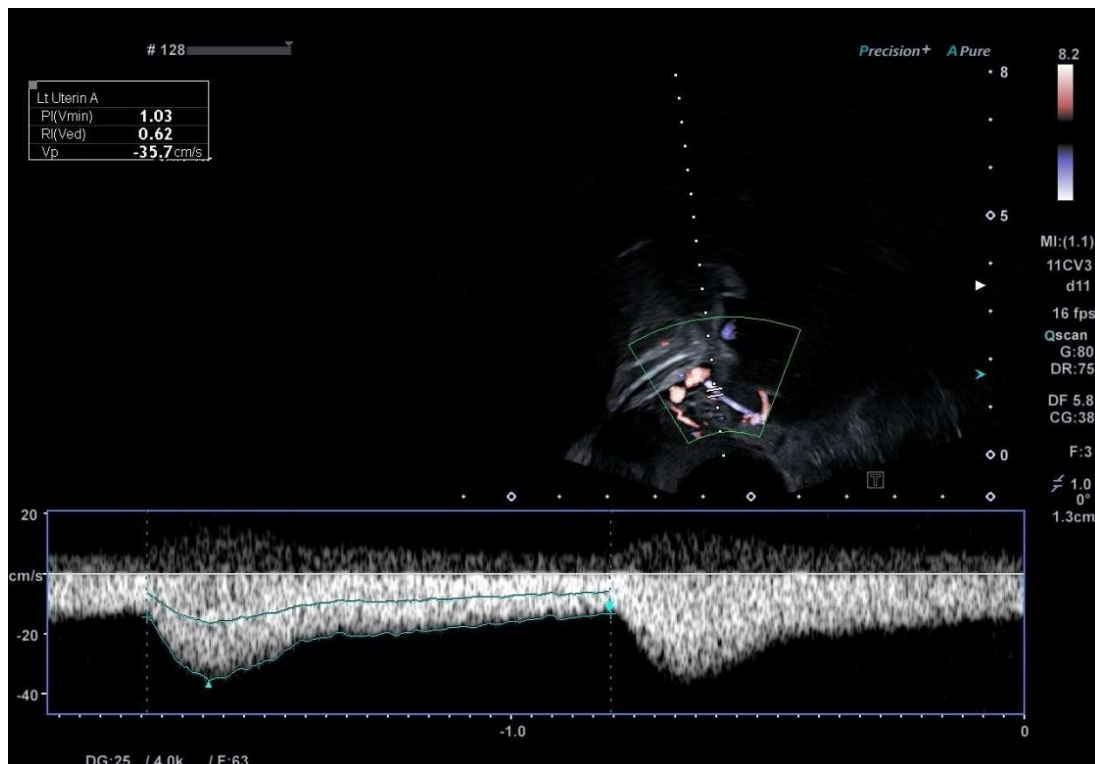
	LDR1	LDR2	LDR3	LDR4	LDR5
venózní outflow	2 ovariální	2 ovariální	2 ovariální	2 uterinní	2 uterinní, 2 ovariální
Zásadní komplikace	vesikovaginální fistula – laparotomický uzávěr 10 měsíců po výkonu	0	infekce močového traktu 4 měsíce po výkonu	5. pooperační den trombektomie, 15. den hysterektomie pro trombózu	0
Stenóza anastomózy	ano	ne	ano	NA	ne
šíře (mm) / délka stenózy (mm)	12 / NA	NA	10 / 6	NA	NA
kdy zobrazena perfuze oboustranně	za 2 týdny, levá strana od začátku	od začátku, levá strana dominantní	od začátku, pravá strana dominantní	NA	od začátku
PI UtA během prvního měsíce (l.dx / l.sin)	1,1 / 1,6	1,0 / 1,7	1,6 / 1,4	NA	0,9 / 1,0
PI UtA za 4-8 měsíců	1,3 / 1,5	1,0 / 1,2	1,8 / 1,7	NA	0,9 / 1,1
PI UtA za 9-12 měsíců	1,3 / 1,6	NA	1,2 / 1,1	NA	NA
velikost dělohy za měsíc po operaci (AP, mm)	87x46	81x45	90x43	NA	92x54
První menstruace (týdny po výkonu)	6	14	5	NA	12

Tabulka 7 - Pooperační charakteristiky (DDR1-DDR5)

	DDR1	DDR2	DDR3	DDR4	DDR 5
venózní outflow	2 uterinní, 2 ovariální	2 uterinní	2 uterinní, 2 ovariální	2 uterinní, 2 ovariální	2 uterinní, 2 ovariální
Zásadní komplikace	Hysterektomie pro trombózu 7. den	infekce močového traktu 7 měsíců po výkonu	0	Hysterektomie pro HSV-2 infekci 7 měsíců po výkonu	0
stenóza anastomózy	NA	ne	ano	ne	ano
šíře (mm) / délka stenózy (mm)	NA	NA	12 / NA	NA	5 / 12
kdy zobrazena perfuze oboustranně	NA	od začátku	od začátku, pravá strana dominantní	za 3 týdny, pravá strana od začátku	od začátku
PI UtA během prvního měsíce (l.dx / l.sin)	NA	1,3 / 1,1	1,7 / 1,4	1,0 / 1,1	1,3 / 1,4
PI UtA za 4-8 měsíců	NA	1,3 / 1,1	1,5 / 1,3	1,1 / 1,3	2,0 / 1,8
PI UtA za 9-12 měsíců	NA	1,1 / 1,2	1,1 / 1,0	NA	1,2 / 1,2
velikost dělohy za měsíc po operaci (CCxAP, mm)	NA	73x31	72x35	68x30	77x43
První menstruace (týdny po výkonu)	NA	14	8	nebyla	37



Obrázek 12 - Zobrazení pravostranné (dominantní) uterinní arterie 3 měsíce po UTx (transvaginálně)



Obrázek 13 - Zobrazení levostranné uterinní arterie u těžé pacientky 3 měsíce po UTx (transvaginálně)

#### 4.2.3.1 HSV infekce štěpu

V našem souboru jsme unikátně zaznamenali infekci štěpu herpes simplex virem (HSV-2), která byla detekována vizuálně při provádění cervikální biopsie v druhém týdnu po transplantaci. Pacientka byla léčena antivirotiky. Při ultrazvukovém vyšetření v odstupu 2 měsíců nebylo viditelné endometrium, pouze nejasný obrys děložní dutiny (obrázek 14). Byla zvažována hysteroskopie, ale nebyla provedena pro postinfekční obliteraci kanálu děložního hrdla. Zkusmo byly nasazeny perorální estrogény v postupně se zvyšujících dávkách, ale ani poté ultrazvuk neprokázal růst endometria a nález byl uzavřen jako destrukce bazální vrstvy endometria vlivem HSV-2 infekce s následnou obliterací děložní dutiny i hrdla postinfekčními adhezemi. Po selhání pokusů o proliferaci endometria byla v průběhu 7. měsíce po transplantaci provedena nekomplikovaná hysterektomie. Histopatologický nález potvrdil ultrazvukové podezření na destrukci sliznice děložní dutiny i hrdla. Kromě toho byly odhaleny známky rejekce v myometriu, které při předchozích biopsiích cervixu nebyly patrné, ale ty odpovídaly minimalizaci dávek imunosuprese před odnětím dělohy [Chmel et al., 2019].



Obrázek 14 - Děloha bez patrné dutiny (transabdominálně)

#### 4.2.3.2 Stenóza uterovaginální anastomózy

V našem souboru sedmi chirurgicky a funkčně úspěšných UTx jsme pozorovali čtyři závažné stenózy uterovaginální anastomózy. Klinicky se jedná se o fibrózní kruh lokalizovaný v místě napojení pochvy na vaginální manžetu transplantované dělohy, který významně omezuje nebo dokonce úplně znemožňuje přímou vizualizaci cervixu při vyšetření v gynekologických zrcadlech. Rizikovým faktorem vytvoření stenózy může být délka pochvy příjemkyně kratší než 7 cm, dále nepoměr mezi děložním hrdlem a pochvou a vaginální manžeta transplantované dělohy delší než 1,5 cm. Na odborných fórech nebyl dosažen názorový konsenzus týkající se jak použití jednotlivých či pokračovacích stehů při anastomóze dělohy na pochvu, tak i způsobu chirurgického otevření pochvy (diatermokoagulací nebo technikou cold knife) [Tummers et al., 2019].

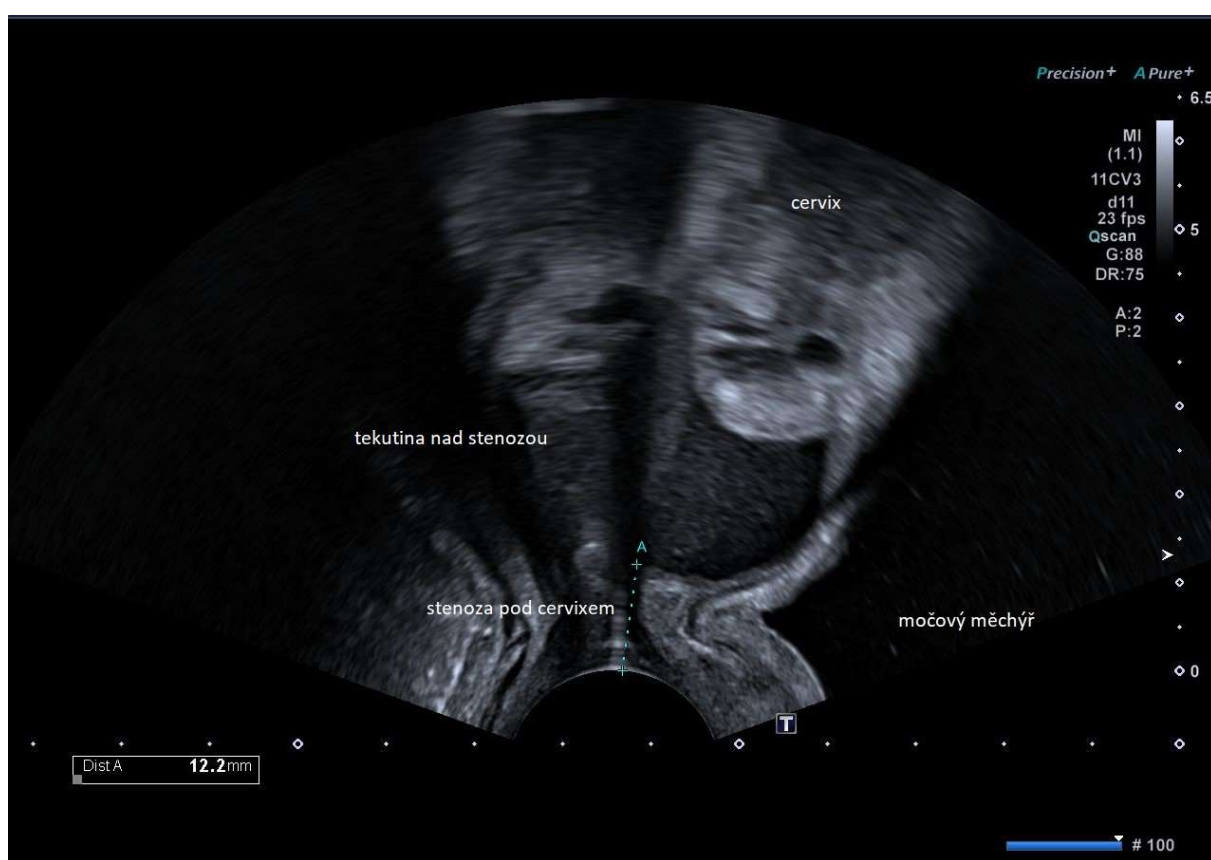
Optimální vizualizace cervixu je nutná kvůli monitoraci známek rejekce transplantátu pomocí biopsie z čípku, ale zejména k uskutečnění finálního cíle složité léčby AUFÍ pomocí UTx, k embryotransferu a otěhotnění. Atraumatická inzerce transferového katétru do děložní dutiny je základním předpokladem úspěchu. Mezi další závažné negativní konsekvence stenózy v anastomóze patří sexuální dysfunkce, retence menstruační krve a riziko vaginální infekce. Stenózu diagnostikujeme klinicky při vyšetření v gynekologických zrcadlech. Přesný rozsah stenózy, délku pochvy nad stenózou a optimální přístup k zevní brance děložního hrdla při embryotransferu lze stanovit kombinací transabdominálního a transvaginálního ultrazvukového vyšetření.

V našem souboru příjemkyň dělohy byly k terapii vaginálních stenóz využity následující metody:

- bilaterální transvaginální incize stenózy elektrokauterem
- transabdominální reimplantace dělohy po resekci stenózy
- přímá dilatace stenózy Hegarovými dilatátory
- dvanáctihodinová dilatace pomocí do lumen stenózy zavedeného hygroskopického dilatátoru Dilapan SR (Medicem Technology, Praha, Česká republika)
- zavedení vaginálního stentu (16x60 mm) využívaného primárně k drenáži pankreatických pseudocyst (Nitti-S™ Nagi™ stent, Taewoong Medical, Seoul, South Korea)

Bohužel, kromě druhé výše jmenované metody jsou všechny další pouze krátkodobě efektivní a vedou k časným restenózám v horizontu dnů až několika málo týdnů [Chmel et al., 2020b].

Pozici a efekt zavedeného stentu lze dobře identifikovat transabdominálním ultrazvukovým vyšetřením (obrázek 15-17). Vaginálního stentu jsme využili u pacientek, jejichž stenóza anastomózy v proximální části pochvy byla prostupná pro dilatátor Hegar 5 až 10, přičemž délka stenózy se pohybovala v rozmezí 6-12 mm.



Obrázek 15 - Zobrazení stenózy uterovaginální anastomózy s retencí tekutiny





Obrázek 16 - Stav téže pacientky po zavedení stentu, přetrvává retence nad stenózou



Obrázek 17 - Optimální efekt stentu

#### **4.2.4 Těhotenství po transplantaci dělohy**

V našem souboru bylo do června 2021 zaznamenáno 7 těhotenství u příjemkyň dělohy od žijících (LDR) i zemřelých (DDR) dárkyň v pořadí DDR č. 2 (celkem 3 gravidity), DDR č. 3, LDR č. 5 DDR č. 5. a LDR č. 1. Těhotenství byla poprvé potvrzena 2 týdny po embryotransferu, a to laboratorním vyšetřením lidského choriového gonadotropinu (hCG). Dále byly gravidity sledovány pomocí ultrazvukových vyšetření v doporučených dvoutýdenních intervalech.

##### **4.2.4.1 Těhotenství DDR č. 2**

V případě této příjemkyně dělohy od zemřelé dárkyně bylo po pátém embryotransferu detekováno těhotenství, ale v 7. gestačním týdnu byl diagnostikován zamlklý potrat. K řešení neúspěšného těhotenství byl v zájmu minimální traumatizace transplantované dělohy zvolen konzervativní vyčkávací postup, který se ukázal efektivní. Krátce po detekci neprosperujícího těhotenství začala pacientka krvácet z rodidel a po týdnu krvácení byla ultrazvukem potvrzena prázdná děložní dutina bez reziduí [Chmel et al., 2019]. Tato pacientka byla dále sledována na jiném pražském pracovišti asistované reprodukce, celkem podstoupila 11 embryotransferů a z toho třikrát potratila koncem druhého měsíce gestace, přičemž postup řešení byl stejný jako v případě prvního [Fronek et al., 2021].

##### **4.2.4.2 Těhotenství DDR č. 3**

U této příjemkyně dělohy od zemřelé dárkyně jsme zaznamenali první úspěšné těhotenství po v pořadí čtvrtém embryotransferu. Výsledky prvotrimestrálního screeningu jsou uvedeny v tabulce 8. Sonomorfologie byla zhodnocena podle standardního doporučení ISUOG a byla hodnocena jako normální. Provedli jsme neinvazivní prenatální test založený na detekci jednonukleotidových polymorfismů Panorama (od firmy Natera v laboratoři Bioptická, s.r.o.) s negativním výsledkem. Frakce DNA dárkyň byla velmi nízká (odhadem asi 0,2 %), plod byl jednoznačně odlišitelný od matky a výsledek zcela jasný.

Tabulka 8 - Výsledky prvotrimestrálního screeningu u DDR č. 3 a LDR č. 5

	<b>DDR3</b>	<b>LDR5</b>
<b>NT (MoM)</b>	1,36	1,48
<b>Free beta hCG (MoM)</b>	2,0	0,72
<b>PAPP-A (MoM)</b>	0,44	1,54
<b>PIGF (MoM)</b>	0,98	0,95
<b>Riziko T21</b>	1:502	1:3174
<b>Riziko T18</b>	menší než 1:20000	menší než 1:20000
<b>Riziko T13</b>	menší než 1:20000	menší než 1:20000
<b>Riziko preeklampsie</b>	menší než 1:200	menší než 1:200
<b>Panorama, fetální frakce</b>	14%	8%
<b>Panorama, závěr (riziko T12, 18, 13 a aneuploidíí pohlavních chromozomů)</b>	nízké	nízké

Ultrazvukové sledování vývoje plodu ve dvoutýdenních intervalech od otěhotnění až do porodu neprokázalo žádné odchylky v růstu, množství plodové vody a v průtokových parametrech fetoplacentární jednotky. Výsledky jsou uvedeny v grafech 1. V rámci screeningu předčasného porodu nebyla zaznamenána cervikometrie kratší než 25 mm (tabulka č. 9). Podrobné hodnocení morfologie plodu ve druhém trimestru neodhalilo žádnou vrozenou vývojovou vadu.

Tabulka 9 - Výsledky cervikometrie u u DDR č. 3 a LDR č. 5

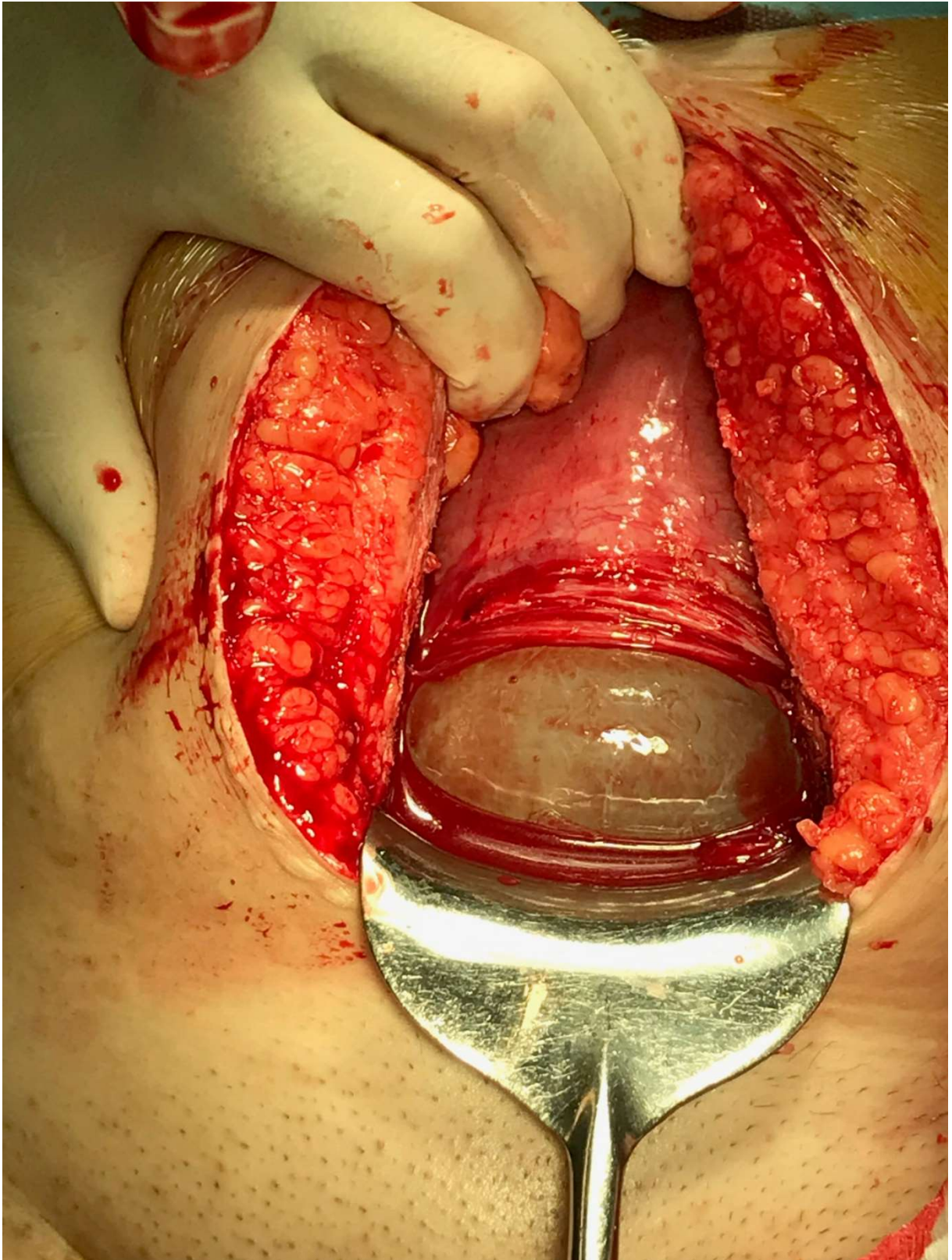
Gestační týden	Cervikometrie (mm)	
	DDR3	LDR5
20	42	43
26	30	37
30-32	30	32
34	25	32

Všechna další screeningová vyšetření byla negativní s výjimkou orálního glukózového tolerančního testu (oGTT). Ve 28. týdnu byl prokázán gestační diabetes mellitus (glykémie při oGTT: 4.5, 11.4, 9.6 mmol/l). Pacientka byla sledována diabetologem a léčena nízkými dávkami insulínu. Glykémie byla léčbou dobře kompenzována a až do porodu nebyly zaznamenány hyperglykémie.

Žádné laboratorní parametry v průběhu těhotenství neodhalily významné odchylky od normy. Mírná těhotenská anemie se sérovou koncentrací hemoglobinu 103 g/l byla zjištěna až po 32. gestačním týdnu. Kultivace z pochvy byly po celou dobu těhotenství negativní. Hladiny tacrolimu byly v normálním rozmezí. Pacientka měla ještě před transplantací pozitivní IgG CMV, nepatřila tedy do rizikové skupiny a reaktivace nebyla v těhotenství prokázána (opakovaně negativní PCR-CMV testy). V průběhu těhotenství užívala monoterapii imunosuprese – tacrolimus. Biopsie z cervixu nebyly v těhotenství prováděny.

Krevní tlak pacientky byl po celou dobu těhotenství normální, váhový přírůstek dosáhl přiměřených 10 kg.

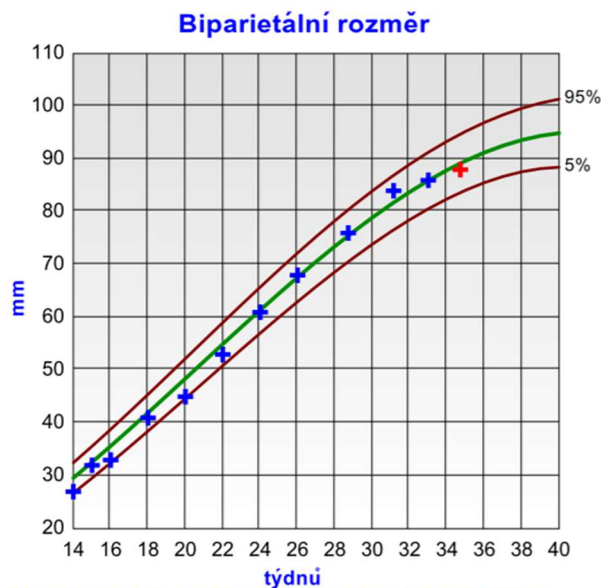
V gestačním týdnu 34+6 byl proveden akutní císařský řez pro pravidelné děložní kontrakce zaznamenané na kardiokogramu. Kontrakce však kvůli denervaci transplantované dělohy nebyly subjektivně vnímány. Císařský řez byl proveden standardní technikou bez komplikací, řez na děloze byl příčný (low transverse, obrázek 18), krevní ztráta byla odhadnuta na 300 ml. Byla provedena dilatace pevného cervikálního kanálu k usnadnění odchodu lochií. Plodová voda byla čirá, narodil se chlapec (poloha podélná hlavičkou) vážící 2740 g (86. percentil) s Apgar skóre 7-9-9 (1., 5. a 10. minuta). Děloha byla ponechána in situ k případnému pokusu o další otěhotnění v budoucnu. Histopatologická vyšetření placenty a bioptického vzorku myometria získané při operaci neprokázaly žádnou abnormalitu [Fronek et al., 2020]. Ultrazvukové vyšetření po porodu vyloučilo postpartální placentární residua a potvrdilo dobrou schopnost retrakce dělohy.



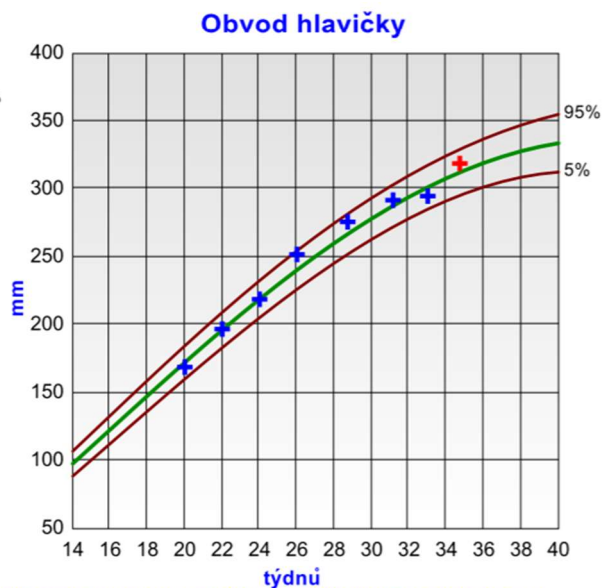
Obrázek 18 - Hysterotomie při císařském řezu se zachovalými plodovými obaly



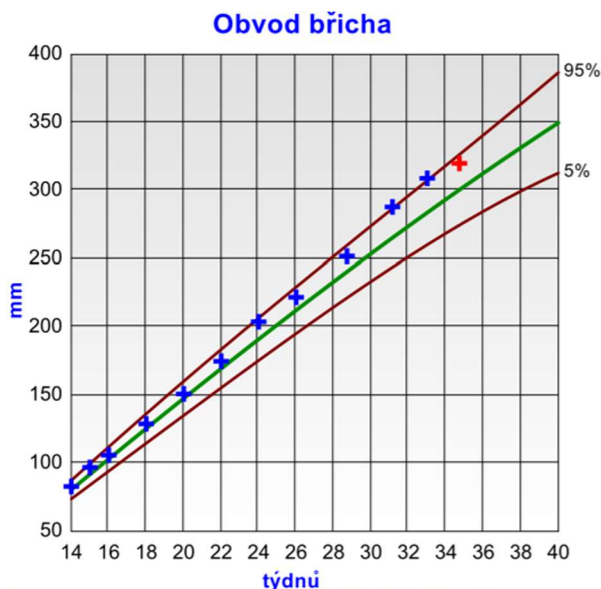
Grafy 1: Grafy růstu plodu a průtokových charakteristik DDR č. 3 (software Astraia)



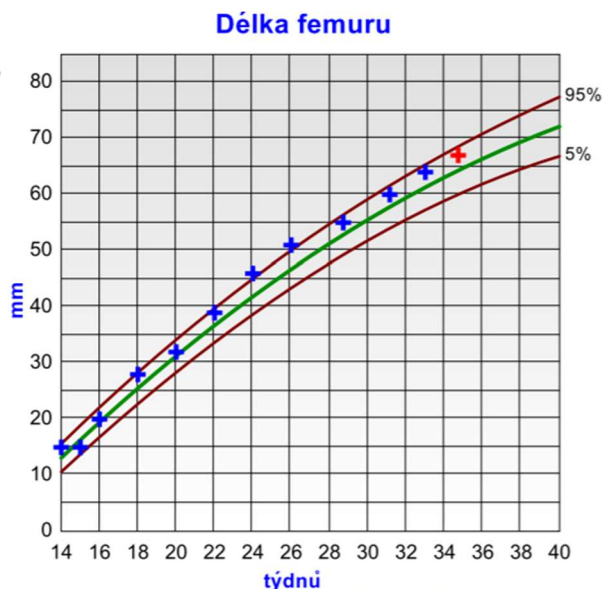
Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)



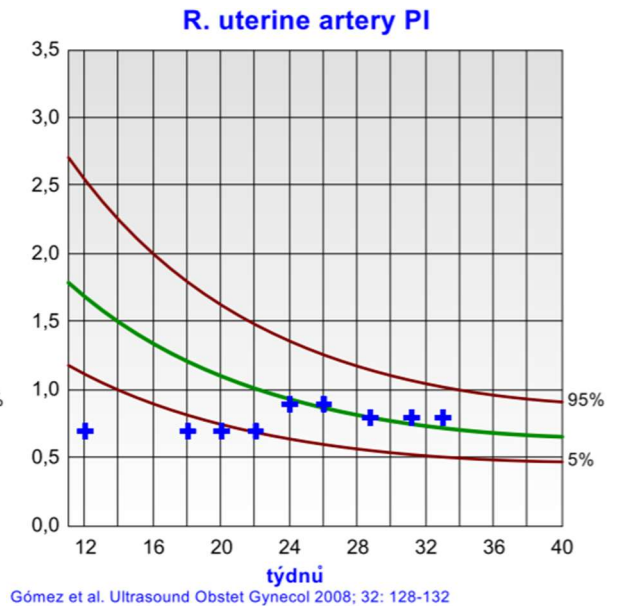
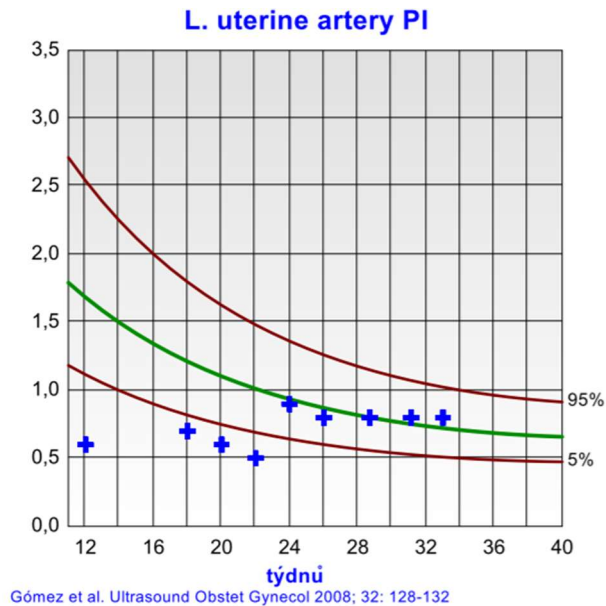
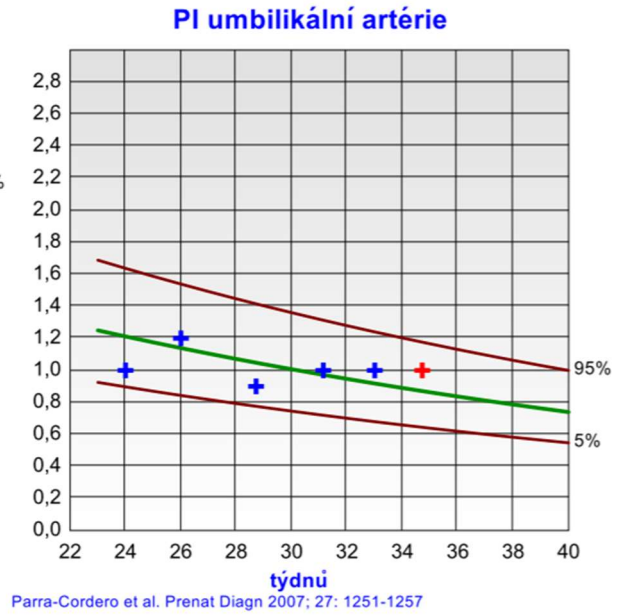
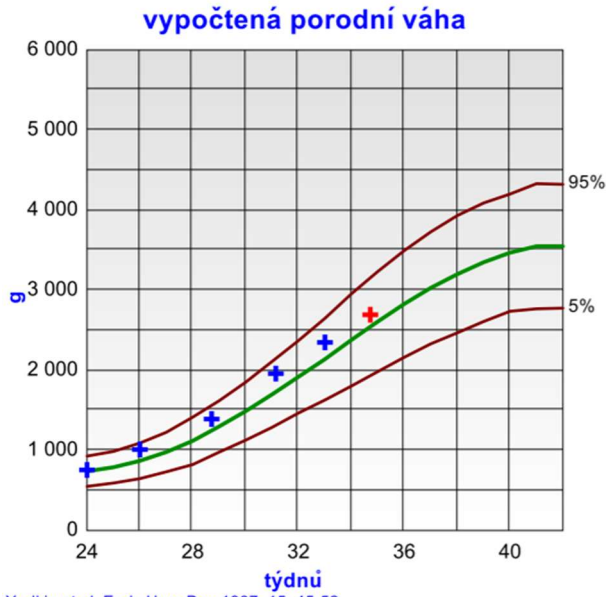
Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)



Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)

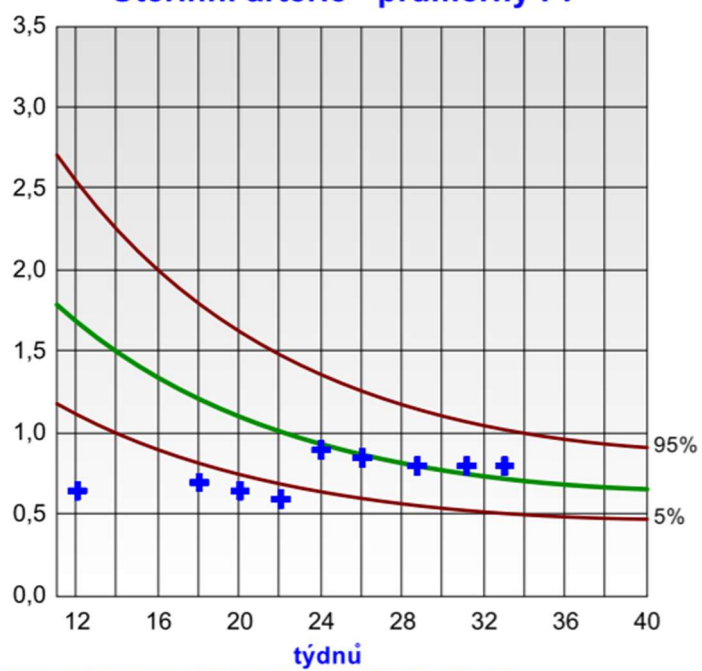


Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)





### Uterinní arterie - průměrný PI



Gómez et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 128-132

#### 4.2.4.3 Těhotenství LDR č. 5

V pořadí pátá příjemkyně dělohy od žijící dárkyně otěhotněla po jejím třetím embryotransferu. Pro zvýšení pravděpodobnosti otěhotnění byl po druhém neúspěšném transferu proveden test ERA (endometrial receptivity array) k detekci optimálního časování embryotransferu pro třetí a nakonec i úspěšný transfer embrya. Výsledek prvotrimestrálního screeningu a neinvazivního prenatalního testu je v tabulce č. 8. Sonomorfologie plodu v prvním i druhém trimestru byla normální.

Ultrazvukové sledování v intervalu dvou týdnů až do porodu neprokázalo žádné odchylky v růstu, množství plodové vody a průtokových parametrech fetoplacentární jednotky. Výsledky jsou v grafech 2. Ani v tomto těhotenství nebyla zaznamenána cervikometrie kratší než 25 mm (tabulka č. 9).

Všechna ostatní screeningová vyšetření byla negativní včetně screeningu gestačního diabetu mellitu. Laboratorní parametry včetně kultivací byly v normě s výjimkou mírné hypochromní anémie (koncentrace hemoglobinu 94 g/l), která byla léčena perorální substituací železa. Pacientka užívala po celou dobu těhotenství trojkombinaci imunosuprese – tacrolimus, azathioprin a prednison.

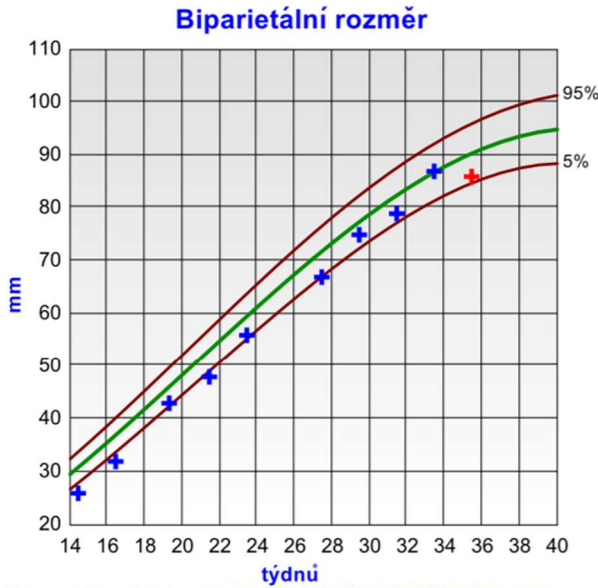
V 19. gestačním týdnu byla poprvé zaznamenána hypertenze (155/95 mm Hg) a byla nasazena perorální terapie (methyldopa 250 mg jednou denně). V dalším průběhu byl krevní tlak normální, pouze týden před plánovaným ukončením těhotenství došlo k jeho opětovné elevaci, která byla vyřešena úpravou léčby a zvýšením dávek methyldopy na 250 mg třikrát denně. Preeklampsie byla vyloučena opakovaně prováděnými laboratorními vyšetřeními. Váhový přírůstek pacientky za celou dobu těhotenství dosáhl 12 kg.

V gestačním týdnu 36+2 byl proveden elektivní císařský řez z dolní střední laparotomie ve staré jizvě. Peroperačně byly nalezeny rozsáhlé adheze střeva a omenta k levé hraně a zadní stěně dělohy a následně provedena rozsáhlá adheziolýza s resekcí omenta. Krevní ztráta byla odhadnuta na 1000 ml a byly podány dvě jednotky erytrocytárních koncentrátů. Cervikální kanál byl na rozdíl od DDR č. 3 volně prostupný. Byla provedena hysterotomie dle Gepperta. Plodová voda byla čirá. Narodilo se děvče (poloha podélná hlavičkou) vážící 2300 g (10. percentil) s Apgar skóre 10-10-10 (1., 5. a 10. minuta).

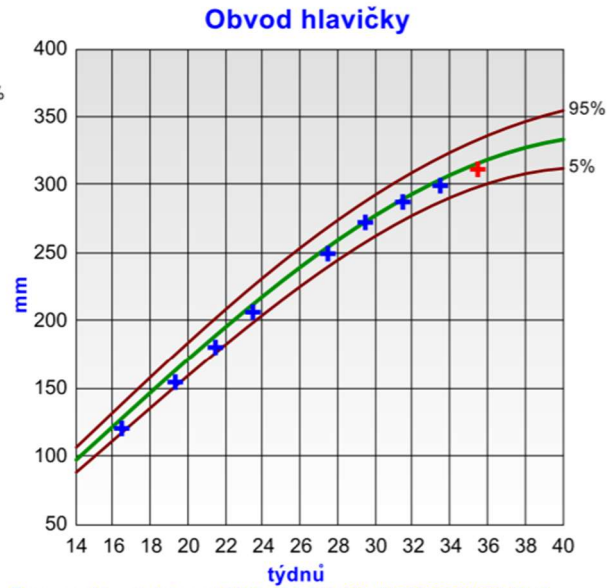
Děloha byla ponechána in situ. Histopatologická vyšetření placenty a myometria neprokázala žádné abnormality. Ultrazvukové vyšetření po porodu vyloučilo placentární

residua a pooperační komplikace. Antihypertenzivní terapie byla vysazena 2 týdny po porodu.

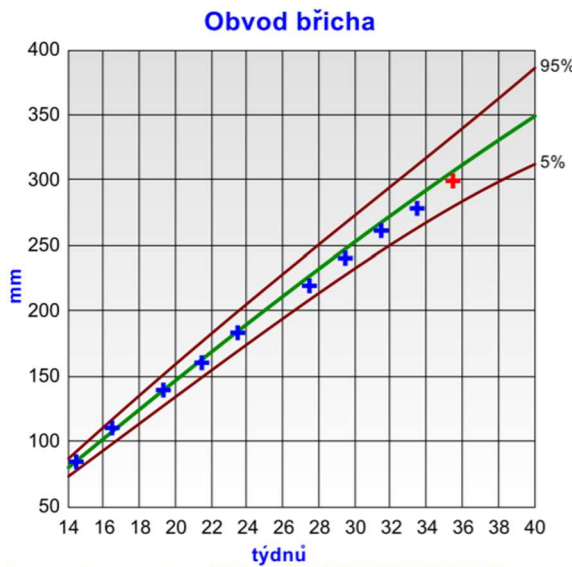
Grafy 2: Grafy růstu plodu a průtokových charakteristik LDR č. 5 (software Astraia)



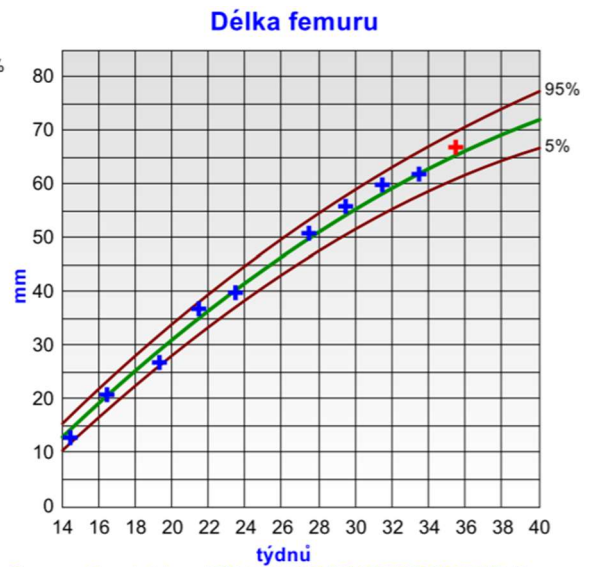
Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)



Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)

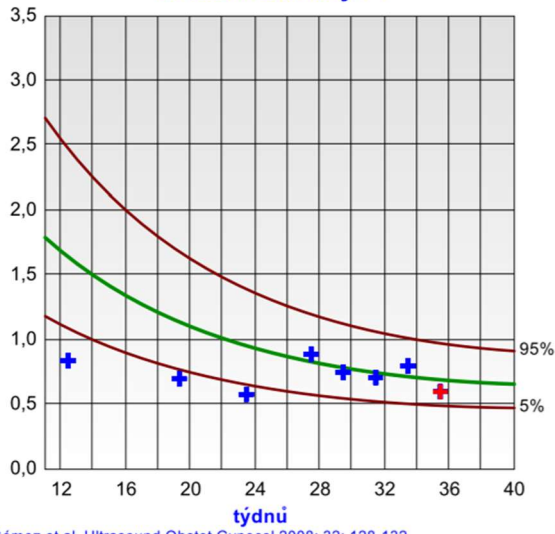


Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)



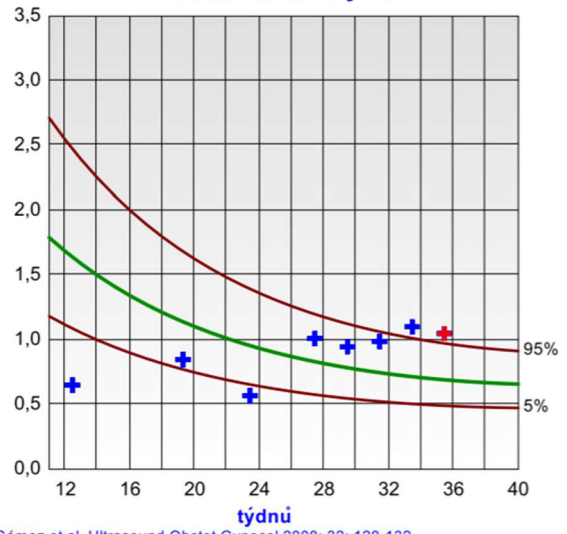
Papageorgiou et al. Lancet 2014; 384: 869-879 (INTERGROWTH-21st)

**L. uterine artery PI**



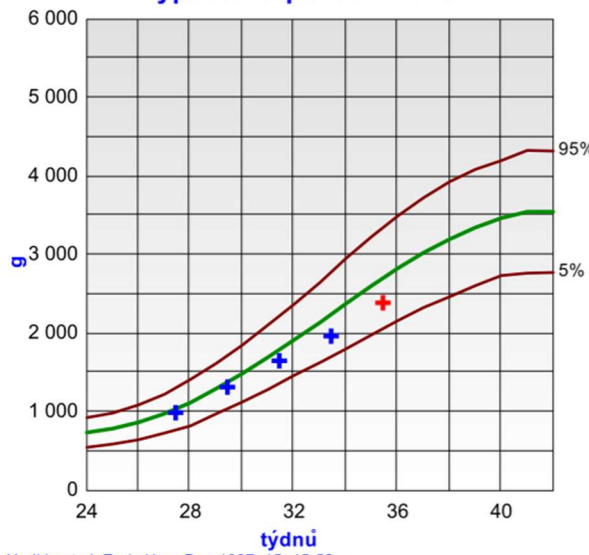
Gómez et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 128-132

**R. uterine artery PI**



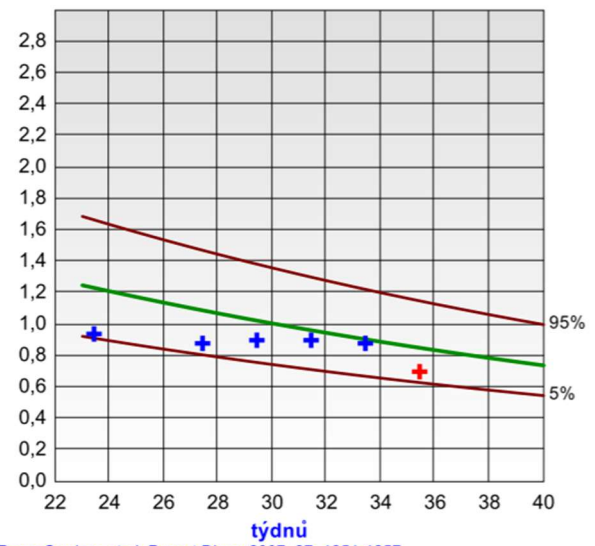
Gómez et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 128-132

**vypočtená porodní váha**



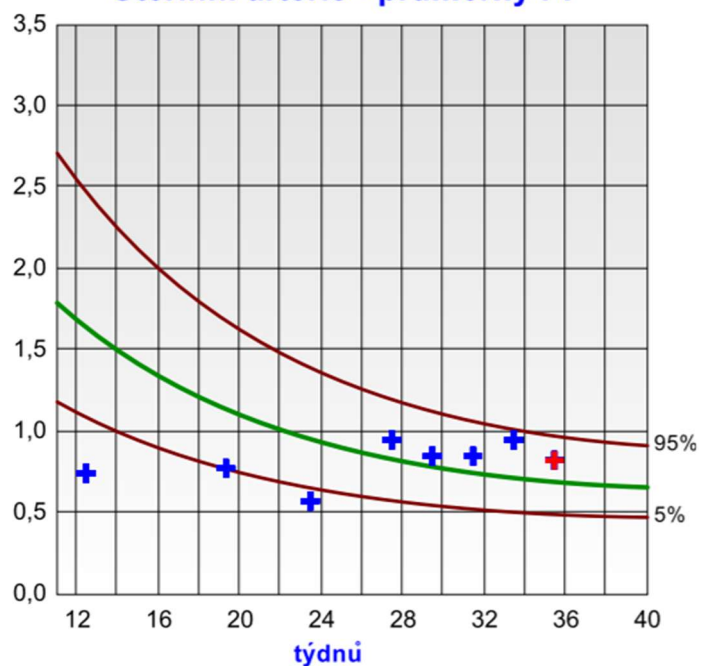
Yudkin et al. Early Hum Dev 1987; 15: 45-52

**PI umbilikální artérie**



Parra-Cordero et al. Prenat Diagn 2007; 27: 1251-1257

### Uterinní arterie - průměrný PI



Gómez et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 128-132

#### **4.2.3.4 Těhotenství DDR č. 5**

Tato příjemkyně dělohy měla klinicky velmi významnou stenózu utero-vaginální anastomózy, nejzávažnější z celého našeho souboru. V odstupu přibližně jednoho roku od UTx podstoupila na našem pracovišti 3 neúspěšné embryotransfery. Před každým transferem jsme však museli provést dilataci této absolutní stenózy. Po třech pokusech se pacientka rozhodla podstoupit další embryotransfery v místě bydliště, které se nachází ve velké vzdálenosti od našeho pracoviště. Pacientce byl zaveden vaginální stent, který byl ponechán in situ i po otěhotnění. V těhotenství byla gynekologicky sledována v místě bydliště. Bohužel, těhotenství bylo ukončeno spontánním septickým abortem ve 22. týdnu gravidity. Děloha byla ponechána in situ.

#### **4.2.3.5 Těhotenství LDR č. 1**

Úspěšné těhotenství proběhlo po 7 neúspěšných embryotransferech i u historicky první české příjemkyně transplantované dělohy od žijící dárkyně. Pacientka byla oplodněna v soukromém centru asistované reprodukce a byla sledována na jiném pracovišti. V jejím případě byl diagnostikován gestační diabetes mellitus, který byl dobře kompenzovaný dietou a kromě nálezu placenta praevia marginalis nejsou v publikovaném zdroji data o jiných patologických nálezech. Císařský řez byl proveden v gestačním týdnu 35+3, eutrofický novorozenec vážil 2115g a Apgar skóre bylo 9-10-10 [Fronek et al., 2021].

## 5 Hodnocení a závěr

### 5.1 Diskuse a hodnocení výsledků

#### 5.1.1 Ultrazvukové vyšetření dárkyně

Ultrazvukové vyšetření dárkyně je hlavní metodou primárního screeningu, jehož cílem je výběr vhodné dárkyně s dělohou bez významné patologie (děložní myom, uterus septus apod.). Jedná se o vyšetření levné a rychlé, které okamžitě vyloučí základní patologické stavy, které by úspěšnou UTx znemožňovaly. V popsaném souboru deseti žijících i zemřelých dárekyně jsme žádnou kontraindikaci odběru děložního štěpu k transplantaci nezaznamenali.

Ultrazvukové hodnocení cév má ve srovnání s vyšetřením magnetickou rezonancí nebo CT angiografií pouze limitovaný diagnostický potenciál. Tyto metody mohou zobrazit cévy v jejich celém průběhu a dokážou určit i jejich povšechnou kvalitu z hlediska aterosklerotických změn [Mahmood et al., 2019]. V našem souboru žijících dárekyně dělohy odpovídaly průměry cév měřené ultrazvukem průměrům naměřeným pomocí CT angiografie. Prediktivní hodnotu těchto vyšetření s ohledem na kvalitu cév pro zajištění perfuze po transplantaci a provedení anastomózy na zevní ilické cévy ale nebylo možné prokázat předem. V tomto případě se však nejedná jen o kvalitu cév, ale i o zkušenost transplantačního resp. cévního chirurga s anastomózami tenkých cév, které jsou podobně gracilní jako cévy v případě transplantací solidních orgánů u dětí. Pro zajištění přítoku krve do děložního štěpu se vždy používají 2 uterinní artérie. O způsobu zajištění odtoku krve z transplantátu, tedy napojení venózního řečiště (využití 2 ovariálních, 2 uterinních nebo všech 4 uvedených žil), se vždy rozhoduje až podle morfologického nálezu na děloze a podle kvality odebraných cév a průběhu perfuze dělohou na back table.

#### 5.1.2 Ultrazvukové vyšetření časně po transplantaci

V době koncipování protokolu potransplantačního vyšetření perfuze krve dělohou byla vyjádřena hypotéza, zda může pravidelné ultrazvukové vyšetření pomoci k včasné detekci hrozící devitalizace štěpu následkem přerušení přítoku či odtoku krve z dělohy v prvním týdnu po transplantaci, kdy byl první švédskou studií dokladován jeden případ časně trombózy cév štěpu s nutností hysterektomie do 3 dnů po transplantaci [Brännström et al., 2014]. V české studii byly zaznamenány dvě obdobné cévní komplikace, které nakonec skončily časnou hysterektomií v prvních dvou týdnech po transplantaci. Česká studie UTx



v léčbě AUFI byla de facto v pořadí druhou studií ve světě, která se touto experimentální problematikou zabývala, a proto výzkumníci neměli možnost poučit se z chyb či slepých cest, které by byly odhaleny dříve jinými. Snaha o detekci cévních komplikací v časném pooperačním průběhu byla zřejmá, ale závažnou slabinou ultrazvukové diagnostiky v posouzení perfuze transplantovanou dělohou byla nižší kvalita ultrazvukového přístroje, který byl k dispozici v době hned po transplantaci. Pooperační transabdominální ultrazvukové vyšetření transplantované dělohy bylo prováděno jednou denně, bohužel však nezachytilo suspekci na cévní trombózu, která vedla k následnému odnětí dvou děložních štěpů. Podezření na devitalizaci štěpu bylo vysloveno na základě klinického vyšetření v gynekologických zrcadlech podle lividního zbarvení děložního čípku, přičemž ultrazvukové vyšetření potvrdilo zástavu perfuze v děložním štěpu.

Kvalitu posouzení stavu transplantované dělohy a uterinních cév v prvních pooperačních dnech limituje zejména přítomnost pooperačního edému tkání, do pánve uložené široké easy-flow drény k zajištění odvodu krve, která se v okolí dělohy vždy nahromadí po reperfuzi cestou anastomozovaných uterinních artérií a vén (v některých případech i ovariálních žil) na zevní ilické cévy. V neposlední řadě také limituje kvalitu ultrazvukové diagnostiky i sutura kůže po dolní střední laparotomii pomocí kovových svorek.

U jedné české příjemkyně s trombózou byla provedena okamžitá hysterektomie kvůli klinicky evidentní nekróze štěpu. Ve druhém případě byla provedena relaparotomie a chirurgové se pokusili o expresi sraženin z uterinních cév a jejich reanastomózu k zevním ilickým cévám. Tento pokus o záchranu dělohy se sice primárně jevil úspěšným, ale během několika následujících dnů byla zjištěna opětovná zástava perfuze a devitalizace dělohy a při třetí indikované laparotomii byla provedena hysterektomie [Chmel et al., 2019]. Žádný podobný případ snahy o zachování transplantované dělohy s trombózou dosud nebyl v literatuře popsán a zdá se proto, že by tento „konzervativní“ postup řešení trombózy uterinních cév po transplantaci dělohy mohl být slepou cestou.

Pravidelně prováděná ultrazvuková vyšetření časně po UTx neumožnila včasnou detekci cévní trombózy resp. ischemie dělohy. Na základě zkušenosti s 10 UTx se ukázalo, že ve včasné detekci poruch perfuze dělohou v prvních dnech po transplantaci má nezastupitelnou roli měření průtoku krve v uterinních arteriích pomocí kontinuálního dopplerovského měření sondami pooperačně uloženými přímo okolo jedné nebo obou uterinních artérií. Ultrazvukové vyšetření má však přesto spolu s gynekologickým vyšetřením v zrcadlech

důležitou roli v posouzení vitality štěpu a umožňuje posoudit symetrii průtoku krve v transplantované děloze. Ultrazvuková diagnostika by mohla na základě změny echogenity myometria odhalit regionální výpadky perfuze, které by mohly vést k devitalizaci okrsků myometria, ale takový nálezn po UTx jsme v české studii nezaznamenali. Devitalizace štěpu byla v obou našich případech ultrazvukově potvrzena na základě zvětšení rozměrů dělohy a změněnou echogenitou myometria následkem zástavy perfuze. V našich případech byla trombóza popsána peroperačně (a poté i histopatologicky) jako primárně venózní, ultrazvukovým vyšetřením jsme samozřejmě zobrazili i zástavu perfuze artériemi. V první švédské studii byla detekována jedna pooperační trombóza štěpu a ta byla popsána jako arteriální [Brännström et al., 2014].

### **5.1.3 Ultrazvukové vyšetření a známky rejekce**

V naší studii jsme nenalezli korelaci mezi ultrazvukovými nálezy v době detekované rejekce a rejeckí samotnou. To ovšem neznamená, že taková korelace není možná. V tomto kontextu je třeba říci, že česká studie UTx v léčbě AEFI měla některé slabé stránky, přičemž první limitací studie bylo potransplantační ultrazvukové sledování příjemkyň v obou zainteresovaných centrech (FN Motol a IKEM). Bylo organizačně obtížné sladit sledování laboratorních parametrů souvisejících s nežádoucími účinky imunosupresivní terapie, které bylo prováděno v transplantačním centru IKEM, se sledováním pacientek zkušeným gynekologickým ultrazvukovým specialistou ve FN Motol. Na základě dosavadních zkušeností můžeme tvrdit, že systematické ultrazvukové kontroly na jednom kvalitním přístroji by mohly přinést více relevantních dat ke konečné analýze významu ultrazvuku v kontextu se zejména těžkými histopatologickými rejeckemi, které byly v české studii léčeny odpovídající razantní antirejeckní léčbou a úpravou udržovací imunosuprese. Kvalitní koordinace transplantologicko-gynekologických vyšetřovacích kroků by v případě budoucích studií UTx mohla přispět k získání podstatně většího počtu zajímavých dat, které by mohly zatím pouze experimentální UTx v léčbě AEFI posunout o něco blíže ke klinické implementaci této metody. V tomto kontextu se zdá být limitací i provádění celého tohoto složitého procesu péče na více od sebe vzdálených pracovištích (transplantace, embryotransfery a porodnická péče), které sice dokonale znají svou medicínskou problematiku, ale svou zkušeností nepřesahují hranice svých oborů. Právě česká studie UTx by toho mohla být příkladem. Dosavadní švédský a americký přístup s diferenciací péče na peritransplantační transplantologické období a poté na období gynekologicko-porodnické

(embryotransfery a perinatologická péče s obvykle předčasnými porody ve vysoce specializovaných perinatologických centrech s neonatologickými jednotkami intenzivní péče) s kontrolami histopatologických známek rejekce zkušenými patology erudovanými v gynekologické problematice, a to na základě kvalitně provedených biopsií děložního hrdla pod kolposkopickou kontrolou prováděnou gynekologem tak, aby se biopsie odebírala cíleně z místa na děložním čípku, které není například jizevnaté po předchozích cervikálních biopsiích, je cestou ke zvýšení bezpečnosti a efektivity této nadějně, přestože mnohými posuzované jako velmi „agresivní“ metody léčby ženské sterility.

Další slabou stránkou české studie byla relativně malá skupina 7 příjemkyň s funkčními dělohami (studie zaznamenala 70% funkční úspěšnost UTx), které byla schopny menstruat. Provedení dalších 10 zvažovaných UTx bylo v roce 2019 po 10 provedených UTx zastaveno, protože IKEM rozhodl o přerušení studie a provedení důkladné analýzy dosavadních výsledků studie a vyčkání výsledků reprodukční efektivity.

Svým způsobem slabou stránkou byl i malý počet detekovaných histopatologických známek vyššího stupně rejekce (tzn. středně těžká, resp. těžká) ve sledovaném období. Na základě našich zkušeností lze vyslovit spekulaci, že známky klinicky němé, ale histopatologicky suspektní lehké rejekce (které jsme zaznamenali častěji a pacientky jsme byly schopni ultrazvukově v té době vyšetřit, protože léčba rejekce probíhala ambulantně úpravou imunosuprese a ne za hospitalizace v IKEM jako v případě potlačení střední a těžké rejekce intravenózní antirejekční terapií kortikoidy či thymoglobulinem) s mikroskopickými změnami spočívajícími v graduujícím stupni lymfocytární infiltrace stromatu děložního hrdla nemají vliv na perfuzi transplantovanou dělohou a při ultrazvukovém vyšetření se nijak nezobrazují. Až na jednu výjimku nebyly v odborné literatuře dokumentovány jiné než subklinické a výhradně histopatologicky verifikované známky hrozící rejekce. Znamky těžké a klinicky již viditelné rejekce s ulcerací na děložním hrdle byly recentně popsány pouze v kazuistice z amerického Clevelandu, autoři však při klinicky zřejmé rejekci nepopsali průtokové ani jiné ultrazvukové parametry transplantované dělohy [Flyckt et al., 2020].

#### **5.1.4 Ultrazvukové vyšetření v prvním roce po transplantaci dělohy**

V prvním roce po UTx spočívá role ultrazvuku především v detekci hrozících potransplantačních komplikací a stenózy utero-vaginální anastomózy. Ultrazvukové

vyšetření je přínosné zejména v hodnocení rozsahu této stenózy, pozice a efektu zavedeného vaginálního stentu dilatujícího zúžené místo anastomózy dělohy na pochvu, event. při komplikovaném embryotransferu, který jsme zaznamenali zejména u poslední příjemkyně dělohy od zemřelé dárkyně, u které jsme nezaváděli poševní stent k dilataci stenózy v době transferů embryí kvůli riziku vzniku intrauterinní infekce v době transferu, ale i po případném otěhotnění. Bohužel, právě tato pacientka, která žila ve velké vzdálenosti od našeho centra, se rozhodla po 3 neúspěšných embryotransferech u nás o provedení dalších transferů v místě svého bydliště. Na jiném pracovišti jí však byl předem zaveden kovový vaginální stent do místa stenózy, následně sice po jednom z další transferů embrya otěhotněla, ale v první polovině druhého trimestru spontánně potratila pod obrazem septického abortu. Této závažné zdravotní komplikace u uživatelky imunosuprese jsme se obávali, a proto jsme u této konkrétní pacientky volili před embryotransferem dilataci utero-vaginální stenózy pomocí expandibilních hydrofilních tyčinek od českého výrobce. Samotný transfer byl prováděn následující den po uvedené dilataci vždy pod ultrazvukovou kontrolou správného zavedení transferového katétru do děložní dutiny, protože vaginální stenóza byla i po uvedené dilataci přístupná jen pro Hegarův dilatátor čísla 8-10. Zkušenosti s vaginálními stenózami po UTx byly podrobně popsány v recentní české publikaci týkající se některých potransplantačních konsekvencemi se vztahem k následnému oplodnění, těhotenství, ale i ke kvalitě sexuálního života po UTx [Chmel et al., 2020b].

### **5.1.5 Ultrazvukové vyšetření v těhotenství**

Obě podrobně popsaná úspěšná těhotenství po UTx probíhala bez závažných komplikací. V prvním případě bylo těhotenství komplikováno pouze gestačním diabetem, ale insulinoterapií bylo docíleno okamžité normalizace glykémie a plod nejevil ultrazvukové známky makrosomie, Vliv diabetogenního efektu užívaného tacrolimu na vznik GDM byl sice teoreticky možný, ale otázka přímé souvislosti jeho užívání s rozvojem gestačního diabetu je pouze spekulativní. Ve druhém těhotenství byla zachycena hypertenze, přičemž pacientka užívala trojkombinaci imunosuprese (tacrolimus, azathioprin a prednison), krevní tlak byl dobře korigován nízkou dávkou methyldopy. V rámci prvotrimestrálního screeningu bylo provedeno neinvazivní testování pomocí volné fetální DNA. Transplantace je obvykle kontraindikací tohoto postupu, jelikož v krvi těhotné se navíc objevuje i volná DNA dárce. Těhotným byl proveden neinvazivní prenatalní test založený na detekci

jednonukleotidových polymorfismů. Tato metoda je schopna odlišit genetický příspěvek plodu (resp. placenty), těhotné a dárovaného orgánu.

Ani v jednom případě jsme nezaznamenali preeklampsii, přičemž ani prvotrimestrální screening neprokázal její zvýšené riziko. Nápadné byly velmi nízké pulsatilní indexy uterinních arterií, které přetrvávaly až do konce těhotenství a nekorelovaly se standardně popsanou křivkou mediánů. Nízké hodnoty pulsatilních indexů mohou být spekulativně vysvětleny vytvořením nízkorezistentních kolaterálních oběhů, dlouhodobým užíváním nízkodávkovaného aspirinu, ale i denervací transplantátu a tím samozřejmě i stěn uterinních cév.

Z hlediska rizika předčasného porodu jsme v souladu s dosavadními zkušenostmi jiných autorů nezaznamenali významné zkrácení děložního hrdla. Oba porody však proběhly podle očekávání předčasně, první ve 35. gestačním týdnu kvůli počínajícím a náhodně zachyceným děložním kontrakcím, které pacientka vůbec necítila a byly zaznamenány jen na kardiokografickém vyšetření, které jsme preventivně prováděli od 34. gestačního týdne (císařský řez byl původně naplánován až na následující týden). Druhý porod proběhl již plánované podle doporučeného standardu ve 36. gestačním týdnu, přičemž krátce před porodem došlo k vzestupu hodnot krevního tlaku a následnému navýšení dávek methyldopy. Preeklampsie však nebyla ani u této těhotné klinicky či laboratorně potvrzena.

Nezaznamenali jsme výskyt fetální růstové restrikce, oba plody se vyvíjely v normálním růstovém pásmu a funkce fetoplacentární jednotky byla rovněž fyziologická.

#### **5.1.6 Slabé a silné stránky práce**

Jsmo si vědomi některých slabých stránek práce. Zaprvé byla limitována relativně malým počtem 10 příjemkyň dělohy ve srovnání s původně předpokládaným souborem 20 žen, který by měl větší potenciál statistického posouzení jednotlivých získaných dat. Přesto se však jedná o jeden z dosud největších souborů příjemkyň a dárkyň dělohy participujících na studiích UTx ve světě, jehož chirurgické, funkční i reprodukční výsledky byly již publikovány ve světovém písemnictví. Zadruhé, vzhledem k malému souboru nemohou být prezentované výsledky podpořené statisticky.

Významnou silnou stránkou práce je zejména příspěvek k zatím velmi limitovanému poznání na poli experimentální UTx. Pouze dvě další centra ve světě prezentovala výsledky

vícečlenných studií UTx, a to výzkumníci ze švédského Göteborgu a amerického Dallasu. Naše studie je unikátní tím, že zahrnovala UTx jak od žijících, tak i zemřelých dárkyň dělohy.

## 5.2 Závěr

Ultrazvuková diagnostika má v léčbě AUFÍ pomocí UTx nezastupitelnou roli. Jedná se o vyšetření rychlé, bez nežádoucích účinků a cenově dostupné. V rukou erudovaných ultrazvukových diagnostiků je vyšetřením přesným a interindividuálně reprodukovatelným. Klíčovou roli hraje již ve výběru vhodné zemřelé dárkyně dělohy. V případě žijící dárkyně má doplňující význam, protože proces vyšetření je podrobnější a opírá se i o CT angiografii, která pomáhá odhalit individuální abnormality cévního zásobení dělohy. Ultrazvukové vyšetření příjemkyně dělohy napomáhá včasné diagnostice trombózy cév štěpu v časném pooperačním období. Sledování průtokových parametrů uterinních artérií je obligatorní součástí kontrol po UTx. Další potenciál ultrazvukového vyšetření po UTx je předmětem probíhajících studií, přičemž v budoucnu by mohlo být využitelné i v detekci rejekce dělohy.

V předložené dizertační práci byla popsána různé aspekty transplantace dělohy v léčbě AUFÍ v kontextu s možnostmi ultrazvukové diagnostiky při vyšetření dělohy před transplantací a při sledování funkce děložního štěpu po jeho úspěšné transplantaci. Česká studie UTx prezentuje jeden z největších světových souborů pacientek, který se týká žijících i zemřelých dárkyň.

UTx je z pohledu pacientky velmi náročnou experimentální metodou léčby neplodnosti spojenou s mnoha riziky a nejméně třemi velkými operacemi – samotnou transplantací, porodem císařským řezem a explantací dělohy po ukončení reprodukční funkce. Dále je nutné zohlednit i vliv užívání imunosupresiv, riziko pooperačních komplikací (intraabdominální adheze, stenóza uterovaginální anastomózy, sexuální dysfunkce, apod.), ale i riziko vzniku infekce dělohy v potransplantačním období. V neposlední řadě však existují i rizika, která se týkají „finálního produktu“ celé složité léčby sterility pomocí transplantace dělohy, tedy narozeného dítěte. Ta souvisí zejména s jeho nezralostí v souvislosti s předčasným porodem a různými těhotenskými komplikacemi (zejména preeklampsie, cholestatická hepatóza, placenta praevia). Všechna výše uvedená úskalí musí být s potenciální příjemkyní dělohy, ale i možnou žijící dárkyní diskutovány před podepsáním informovaného souhlasu s touto složitou experimentální léčbou. Z pohledu existujících rizik se jeví darování dělohy cestou zemřelé dárkyně v současnosti eticky akceptovatelnější. Až blízká budoucnost ukáže, zda budou výsledky studií UTx ve světě natolik efektivní a pro všechny účastnice léčby bezpečné, aby se tato nadějná komplexní metoda neplodnosti mohla v budoucnu stát standardní součástí nabídky center asistované

reprodukce u žen s AUFI. I naše pozitivní, ale i negativní zkušenosti mohou přispět k objektivnímu pohledu na tuto léčebnou metodu a její případnou akceptaci světovou lékařskou obcí v budoucnu.



## 6 Bibliografické citace

- ANDRAWEEERA, P. H. & LASSI, Z. S. 2019. Cardiovascular Risk Factors in Offspring of Preeclamptic Pregnancies-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*, 208, 104-113.e6.
- AYALA, D. E., UCIEDA, R. & HERMIDA, R. C. 2013. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*, 30, 260-79.
- BANDOLI, G., PALMSTEN, K., FORBESS SMITH, C. J. & CHAMBERS, C. D. 2017. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*, 43, 489-502.
- BARTSCH, E., MEDCALF, K. E., PARK, A. L. & RAY, J. G. 2016. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*, 353, i1753.
- BOPANA, S. B., RIVERA, L. B., FOWLER, K. B., MACH, M. & BRITT, W. J. 2001. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*, 344, 1366-71.
- BRÄNNSTRÖM, M. & BERGH, C. 2020. New developments and controversies in uterus transplantation. *Fertil Steril*, 114, 978-979.
- BRÄNNSTRÖM, M., DAHM KÄHLER, P., GREITE, R., MÖLNE, J., DÍAZ-GARCÍA, C. & TULLIUS, S. G. 2018. Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation*, 102, 569-577.
- BRÄNNSTRÖM, M., DIAZ-GARCIA, C., HANAFY, A., OLAUSSON, M. & TZAKIS, A. 2012. Uterus transplantation: animal research and human possibilities. *Fertil Steril*, 97, 1269-76.
- BRÄNNSTRÖM, M., JOHANNESSON, L., BOKSTRÖM, H., KVARNSTRÖM, N., MÖLNE, J., DAHM-KÄHLER, P., ENSKOG, A., MILENKOVIC, M., EKBERG, J., DIAZ-GARCIA, C., GÄBEL, M., HANAFY, A., HAGBERG, H., OLAUSSON, M. & NILSSON, L. 2015. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*, 385, 607-616.
- BRÄNNSTRÖM, M., JOHANNESSON, L., DAHM-KÄHLER, P., ENSKOG, A., MÖLNE, J., KVARNSTRÖM, N., DIAZ-GARCIA, C., HANAFY, A., LUNDMARK, C., MARCICKIEWICZ, J., GÄBEL, M., GROTH, K., AKOURI, R., EKLIND, S., HOLGERSSON, J., TZAKIS, A. & OLAUSSON, M. 2014. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*, 101, 1228-36.

- BROECKER, V., BRÄNNSTRÖM, M., EKBERG, J., DAHM-KÄHLER, P. & MÖLNE, J. 2020. Uterus transplantation: Histological findings in explants at elective hysterectomy. *Am J Transplant*.
- BRUCKER, S. Y., STROWITZKI, T., TARAN, F. A., RALL, K., SCHÖLLER, D., HOOPMANN, M., HENES, M., GUTHOFF, M., HEYNE, N., ZIPFEL, S., SCHÄFFELER, N., BÖSMÜLLER, H., FEND, F., ROSENBERGER, P., HEIM, E., WIESING, U., NIKOLAOU, K., FLEISCHER, S., BAKCHOUL, T., POETS, C. F., GOELZ, R., WIECHERS, C., KAGAN, K. O., KRÄMER, B., REISENAUER, C., OBERLECHNER, E., HÜBNER, S., ABELE, H., DAHM-KÄHLER, P., KVARNSTRÖM, N., BRÄNNSTRÖM, M., NADALIN, S., WALLWIENER, D. & KÖNIGSRAINER, A. 2020. Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births. *J Clin Med*, 9.
- BUKULMEZ, O., YARALI, H. & GURGAN, T. 1999. Total corporal synechiae due to tuberculosis carry a very poor prognosis following hysteroscopic synechialysis. *Hum Reprod*, 14, 1960-1.
- CABIDDU, G., SPOTTI, D., GERNONE, G., SANTORO, D., MORONI, G., GREGORINI, G., GIACCHINO, F., ATTINI, R., LIMARDO, M., GAMMARO, L., TODROS, T. & PICCOLI, G. B. 2018. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*, 31, 665-681.
- CALI, G., FORLANI, F., LEES, C., TIMOR-TRITSCH, I., PALACIOS-JARAQUEMADA, J., DALL'ASTA, A., BHIDE, A., FLACCO, M. E., MANZOLI, L., LABATE, F., PERINO, A., SCAMBIA, G. & D'ANTONIO, F. 2019. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53, 752-760.
- DAOLIO, J., PALOMBA, S., PAGANELLI, S., FALBO, A. & AGUZZOLI, L. 2020. Uterine transplantation and IVF for congenital or acquired uterine factor infertility: A systematic review of safety and efficacy outcomes in the first 52 recipients. *PLoS One*, 15, e0232323.
- DEANS, R. & ABBOTT, J. 2010. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol*, 17, 555-69.

- DESHPANDE, N. A., JAMES, N. T., KUCIRKA, L. M., BOYARSKY, B. J., GARONZIK-WANG, J. M., MONTGOMERY, R. A. & SEGEV, D. L. 2011. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*, 11, 2388-404.
- DION, L., JACQUOT THIERRY, L., TARDIEU, A., CARBONNEL, M., AYOUBI, J. M., GAUTHIER, T. & LAVOUÉ, V. 2021. [Uterus transplantation, current prospect and future indications. State of art with review of literature]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 49, 193-203.
- DUEHOLM, M., LUNDORF, E., HANSEN, E. S., LEDERTOUG, S. & OLESEN, F. 2002. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*, 186, 409-15.
- ERASLAN, S., HAMERNIK, R. J. & HARDY, J. D. 1966. Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy. *Arch Surg*, 92, 9-12.
- ERMAN AKAR, M., OZKAN, O., AYDINURAZ, B., DIRICAN, K., CINCIK, M., MENDILCIOGLU, I., SIMSEK, M., GUNSEREN, F., KOCAK, H., CIFTCIOGLU, A., GECICI, O. & OZKAN, O. 2013. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril*, 100, 1358-63.
- EVANS, T. J., MCCOLLUM, J. P. K. & VALDIMARSSON, H. 1975. CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER MATERNAL RENAL TRANSPLANTATION. *The Lancet*, 305, 1359-1360.
- FAGEEH, W., RAFFA, H., JABBAD, H. & MARZOUKI, A. 2002. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet*, 76, 245-51.
- FLYCKT, R., FALCONE, T., QUINTINI, C., PERNI, U., EGHTEHAD, B., RICHARDS, E. G., FARRELL, R. M., HASHIMOTO, K., MILLER, C., RICCI, S., FERRANDO, C. A., D'AMICO, G., MAIKHOR, S., PRIEBE, D., CHIESA-VOTTERO, A., HEEREMA-MCKENNEY, A., MAWHORTER, S., FELDMAN, M. K. & TZAKIS, A. 2020. First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 223, 143-151.
- FONDA, J. 2011. Ultrasound diagnosis of caesarean scar defects. *Australas J Ultrasound Med*, 14, 22-30.

- FRAMARINO DEI MALATESTA, M., ROSSI, M., ROCCA, B., IAPPELLI, M., POLI, L., PICCIONI, M. G., GENTILE, T., LANDUCCI, L. & BERLOCO, P. 2007. Fertility following solid organ transplantation. *Transplant Proc*, 39, 2001-4.
- FREEMAN, R. B., JR. 2009. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant*, 9, 2453-8.
- FRONEK, J., JANOUSEK, L., KRISTEK, J., CHLUPAC, J., PLUTA, M., NOVOTNY, R., MALUSKOVA, J. & OLAUSSON, M. 2020. Live Birth Following Uterine Transplantation From a Nulliparous Deceased Donor. *Transplantation*.
- FRONEK, J., KRISTEK, J., CHLUPAC, J., JANOUSEK, L. & OLAUSSON, M. 2021. Human Uterus Transplantation from Living and Deceased Donors: The Interim Results of the First 10 Cases of the Czech Trial. *J Clin Med*, 10.
- GOLDFARB, J. M., AUSTIN, C., PESKIN, B., LISBONA, H., DESAI, N. & DE MOLA, J. R. 2000. Fifteen years experience with an in-vitro fertilization surrogate gestational pregnancy programme. *Hum Reprod*, 15, 1075-8.
- GRIMBIZIS, G. F., CAMUS, M., TARLATZIS, B. C., BONTIS, J. N. & DEVROEY, P. 2001. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*, 7, 161-74.
- HUANG, Y., DING, X., CHEN, B., ZHANG, G., LI, A., HUA, W., ZHOU, D., WANG, X., LIU, D., YAN, G., ZHANG, C. & ZHANG, J. 2020. Report of the first live birth after uterus transplantation in People's Republic of China. *Fertil Steril*, 114, 1108-1115.
- CHAMPANERIA, R., ABEDIN, P., DANIELS, J., BALOGUN, M. & KHAN, K. S. 2010. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89, 1374-84.
- CHARVÁT, M., HOREJSÍ, J. & TESLÍK, L. 2001. [Laparoscopic neovaginoplasty--a modification of the Vecchietti operation]. *Ceska Gynekol*, 66, 247-51.
- CHATTOPADHYAY, R., RICHARDS, E., LIBBY, V. & FLYCKT, R. 2021. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in uterus transplant patients. *Ther Adv Reprod Health*, 15, 26334941211009848.
- CHMEL, R., CEKAL, M., PASTOR, Z., CHMEL, R., JR., PAULASOVA, P., HAVLOVICOVA, M., MACEK, M., JR. & NOVACKOVA, M. 2020a. Assisted Reproductive Techniques and Pregnancy Results in Women with Mayer-

- Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Undergoing Uterus Transplantation: the Czech Experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 33, 410-414.
- CHMEL, R., NOVACKOVA, M., JANOUSEK, L., MATECHA, J., PASTOR, Z., MALUSKOVA, J., CEKAL, M., KRISTEK, J., OLAUSSON, M. & FRONEK, J. 2019. Reevaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant*, 19, 855-864.
- CHMEL, R., NOVACKOVA, M. & PASTOR, Z. 2020b. Lessons learned from the Czech uterus transplant trial related to surgical technique that may affect reproductive success. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 60, 625-627.
- CHMEL, R., NOVACKOVA, M., PASTOR, Z. & FRONEK, J. 2018. The Interest of Women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Laparoscopic Vecchietti Neovagina in Uterus Transplantation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 31, 480-484.
- CHMEL, R., NOVÁČKOVÁ, M., PASTOR, Z., MATĚCHA, J., ČEKAL, M. & FRONĚK, J. 2017. [Ethical aspects of uterus transplantation]. *Cas Lek Cesk*, 156, 36-42.
- CHMEL, R., PASTOR, Z., MATECHA, J., JANOUSEK, L., NOVACKOVA, M. & FRONEK, J. 2020c. Uterine transplantation in an era of successful childbirths from living and deceased donor uteri: Current challenges. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 164, 115-120.
- IBRAHIM, H. N., AKKINA, S. K., LEISTER, E., GILLINGHAM, K., CORDNER, G., GUO, H., BAILEY, R., ROGERS, T. & MATAS, A. J. 2009. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant*, 9, 825-34.
- JAUNIAUX, E., AYRES-DE-CAMPOS, D., LANGHOFF-ROOS, J., FOX, K. A. & COLLINS, S. 2019. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 146, 20-24.
- JOHANNESSON, L., ENSKOG, A., MÖLNE, J., DIAZ-GARCIA, C., HANAFY, A., DAHM-KÄHLER, P., TEKIN, A., TRYPHONOPOULOS, P., MORALES, P., RIVAS, K., RUIZ, P., TZAKIS, A., OLAUSSON, M. & BRÄNNSTRÖM, M. 2013. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Hum Reprod*, 28, 189-98.
- JOHANNESSON, L., TESTA, G., PUTMAN, J. M., MCKENNA, G. J., KOON, E. C., YORK, J. R., BAYER, J., ZHANG, L., RUBEO, Z. S., GUNBY, R. T. & GREGG,

- A. R. 2021. Twelve Live Births After Uterus Transplantation in the Dallas UtErus Transplant Study. *Obstet Gynecol*, 137, 241-249.
- JOHANNESSON, L., WALL, A., PUTMAN, J. M., ZHANG, L., TESTA, G. & DIAZ-GARCIA, C. 2019. Rethinking the time interval to embryo transfer after uterus transplantation - DUETS (Dallas UtErus Transplant Study). *Bjog*, 126, 1305-1309.
- JONES, B. P., SASO, S., BRACEWELL-MILNES, T., THUM, M. Y., NICOPOULLOS, J., DIAZ-GARCIA, C., FRIEND, P., GHAEM-MAGHAMI, S., TESTA, G., JOHANNESSON, L., QUIROGA, I., YAZBEK, J. & SMITH, J. R. 2019. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *Bjog*, 126, 1310-1319.
- KÄLLÉN, B., WESTGREN, M., ABERG, A. & OLAUSSON, P. O. 2005. Pregnancy outcome after maternal organ transplantation in Sweden. *Bjog*, 112, 904-9.
- KARIM, J. N., ROBERTS, N. W., SALOMON, L. J. & PAPAGEORGHIOU, A. T. 2017. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50, 429-441.
- KENNESON, A. & CANNON, M. J. 2007. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*, 17, 253-76.
- KHALIL, A., SOTIRIADIS, A., CHAOUI, R., DA SILVA COSTA, F., D'ANTONIO, F., HEATH, P. T., JONES, C., MALINGER, G., ODIBO, A., PREFUMO, F., SALOMON, L. J., WOOD, S. & VILLE, Y. 2020. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56, 128-151.
- LAIFER, S. A., EHRLICH, G. D., HUFF, D. S., BALSAN, M. J. & SCANTLEBURY, V. P. 1995. Congenital cytomegalovirus infection in offspring of liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 20, 52-5.
- LEONE, F. P., TIMMERMAN, D., BOURNE, T., VALENTIN, L., EPSTEIN, E., GOLDSTEIN, S. R., MARRET, H., PARSONS, A. K., GULL, B., ISTRE, O., SEPULVEDA, W., FERRAZZI, E. & VAN DEN BOSCH, T. 2010. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 103-12.
- LUKE, B., BROWN, M. B., EISENBERG, M. L., CALLAN, C., BOTTING, B. J., PACEY, A., SUTCLIFFE, A. G. & BAKER, V. L. 2020. In vitro fertilization and risk for

- hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *Am J Obstet Gynecol*, 222, 350.e1-350.e13.
- MAHMOOD, S., JOHANNESSON, L., TESTA, G. & DE PRISCO, G. 2019. DUETS (Dallas UtErus Transplant Study): The role of imaging in uterus transplantation. *SAGE Open Med*, 7, 2050312119875607.
- MACHOVÁ, J. & REISCHIG, T. 2017. [Cytomegalovirus and polyomavirus infection after renal transplantation]. *Vnitr Lek*, 63, 488-497.
- MATECHA, J., CHMEL, R., NOVÁČKOVÁ, M., PASTOR, Z. & CHMEL, R., JR. 2020. Simplifikace odběru dělohy k transplantaci: robotický přístup a odtok krve ovariálními žilami. *Česká gynekol*, 85, 339-343.
- MCKAY, D. B. & JOSEPHSON, M. A. 2006. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med*, 354, 1281-93.
- MCKAY, D. B., JOSEPHSON, M. A., ARMENTI, V. T., AUGUST, P., COSCIA, L. A., DAVIS, C. L., DAVISON, J. M., EASTERLING, T., FRIEDMAN, J. E., HOU, S., KARLIX, J., LAKE, K. D., LINDHEIMER, M., MATAS, A. J., MORITZ, M. J., RIELY, C. A., ROSS, L. F., SCOTT, J. R., WAGONER, L. E., WRENSHALL, L., ADAMS, P. L., BUMGARDNER, G. L., FINE, R. N., GORAL, S., KRAMS, S. M., MARTINEZ, O. M., TOLKOFF-RUBIN, N., PAVLAKIS, M. & SCANTLEBURY, V. 2005. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant*, 5, 1592-9.
- METZGER, B. E., LOWE, L. P., DYER, A. R., TRIMBLE, E. R., CHAOVARINDR, U., COUSTAN, D. R., HADDEN, D. R., MCCANCE, D. R., HOD, M., MCINTYRE, H. D., OATS, J. J., PERSSON, B., ROGERS, M. S. & SACKS, D. A. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358, 1991-2002.
- MIHARA, M., KISU, I., HARA, H., IIDA, T., ARAKI, J., SHIM, T., NARUSHIMA, M., YAMAMOTO, T., MORIGUCHI, H., KATO, Y., TONSHO, M., BANNO, K., AOKI, D., SUGANUMA, N., KAGAWA, N., TAKEHARA, Y., KATO, O. & KOSHIMA, I. 2012. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod*, 27, 2332-40.
- MILLIEZ, J. 2009. Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet*, 106, 270.

- MISHRA, V. V., MISTRY, K. M., NANDA, S. S., CHOUDHARY, S., AGGARWAL, R. & GANDHI, K. 2017. Pregnancy Outcome in Patients with Solitary Kidney. *J Obstet Gynaecol India*, 67, 168-172.
- MÖLNE, J., BROECKER, V., EKBERG, J., NILSSON, O., DAHM-KÄHLER, P. & BRÄNNSTRÖM, M. 2017. Monitoring of Human Uterus Transplantation With Cervical Biopsies: A Provisional Scoring System for Rejection. *Am J Transplant*, 17, 1628-1636.
- MONGRAW-CHAFFIN, M. L., CIRILLO, P. M. & COHN, B. A. 2010. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*, 56, 166-71.
- MURRAY, J. E., REID, D. E., HARRISON, J. H. & MERRILL, J. P. 1963. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med*, 269, 341-3.
- NATARAJAN, G. & SHANKARAN, S. 2016. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol*, 33, 305-17.
- NATEKAR, A., PUPCO, A., BOZZO, P. & KOREN, G. 2011. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician*, 57, 1401-2.
- NICOLAIDES, K. H. 2004. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 45-67.
- NOVÁČKOVÁ, M., PASTOR, Z., MATĚCHA, J., ČEKAL, M., FRONĚK, J. & CHMEL, R. 2018. [Pregnancy in women with solid-organ transplants]. *Ceska Gynekol*, 83, 62-68.
- O'GORMAN, N., WRIGHT, D., POON, L. C., ROLNIK, D. L., SYNGELAKI, A., DE ALVARADO, M., CARBONE, I. F., DUTEMEYER, V., FIOLENA, M., FRICK, A., KARAGIOTIS, N., MASTRODIMA, S., DE PACO MATALLANA, C., PAPAIOANNOU, G., PAZOS, A., PLASENCIA, W. & NICOLAIDES, K. H. 2017. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49, 756-760.
- PASTOR, Z., FRONĚK, J., NOVÁČKOVÁ, M. & CHMEL, R. 2017. Sexual Life of Women With Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome After Laparoscopic Vecchietti Vaginoplasty. *Sex Med*, 5, e106-e113.



- PEREZ-AYTES, A., LEDO, A., BOSO, V., SÁENZ, P., ROMA, E., POVEDA, J. L. & VENTO, M. 2008. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A*, 146a, 1-7.
- PRIOR, M., RICHARDSON, A., ASIF, S., POLANSKI, L., PARRIS-LARKIN, M., CHANDLER, J., FOGG, L., JASSAL, P., THORNTON, J. G. & RAINE-FENNING, N. J. 2018. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51, 110-117.
- ROBERGE, S., NICOLAIDES, K., DEMERS, S., HYETT, J., CHAILLET, N. & BUJOLD, E. 2017. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 216, 110-120.e6.
- ROLNIK, D. L., WRIGHT, D., POON, L. C., O'GORMAN, N., SYNGELAKI, A., DE PACO MATALLANA, C., AKOLEKAR, R., CICERO, S., JANGA, D., SINGH, M., MOLINA, F. S., PERSICO, N., JANI, J. C., PLASENCIA, W., PAPAIOANNOU, G., TENENBAUM-GAVISH, K., MEIRI, H., GIZURARSON, S., MACLAGAN, K. & NICOLAIDES, K. H. 2017. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 377, 613-622.
- ROSENZWEIG, M., WALL, A., SPAK, C. W., TESTA, G. & JOHANNESSON, L. 2021. Pregnancy after CMV infection following uterus transplantation: A case report from the Dallas Uterus Transplant Study. *Transpl Infect Dis*, e13653.
- SALIM, S., WON, H., NESBITT-HAWES, E., CAMPBELL, N. & ABBOTT, J. 2011. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 18, 569-81.
- SALMANIAN, B., FOX, K. A., ARIAN, S. E., ERFANI, H., CLARK, S. L., AAGAARD, K. M., DETLEFS, S. E., AALIPOUR, S., ESPINOZA, J., NASSR, A. A., GIBBONS, W. E., SHAMSHIRSAZ, A. A., BELFORT, M. A. & SHAMSHIRSAZ, A. A. 2020. In vitro fertilization as an independent risk factor for placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*, 223, 568.e1-568.e5.
- SALOMON, L. J., ALFIREVIC, Z., BERGHELLA, V., BILARDO, C., HERNANDEZ-ANDRADE, E., JOHNSEN, S. L., KALACHE, K., LEUNG, K. Y., MALINGER, G., MUNOZ, H., PREFUMO, F., TOI, A. & LEE, W. 2011. Practice guidelines for

- performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 116-26.
- SILVER, R. M., LANDON, M. B., ROUSE, D. J., LEVENO, K. J., SPONG, C. Y., THOM, E. A., MOAWAD, A. H., CARITIS, S. N., HARPER, M., WAPNER, R. J., SOROKIN, Y., Miodovnik, M., CARPENTER, M., PEACEMAN, A. M., O'SULLIVAN, M. J., SIBAI, B., LANGER, O., THORP, J. M., RAMIN, S. M. & MERCER, B. M. 2006. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*, 107, 1226-32.
- SOTIRIADIS, A., Papatheodorou, S., KAVVADIAS, A. & MAKRYDIMAS, G. 2010. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 54-64.
- SUN, B. Z., MOSTER, D., HARMON, Q. E. & WILCOX, A. J. 2020. Association of Preeclampsia in Term Births With Neurodevelopmental Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*, 77, 823-829.
- TARDIEU, A., DION, L., LAVOUÉ, V., CHAZELAS, P., MARQUET, P., PIVER, P., SALLÉE, C., AUBARD, Y., BARIN-LE GUELLEC, C., FAVREAU, F. & GAUTHIER, T. 2019. The Key Role of Warm and Cold Ischemia in Uterus Transplantation: A Review. *J Clin Med*, 8.
- TESTA, G., KOON, E. C., JOHANNESON, L., MCKENNA, G. J., ANTHONY, T., KLINTMALM, G. B., GUNBY, R. T., WARREN, A. M., PUTMAN, J. M., DEPRISCO, G., MITCHELL, J. M., WALLIS, K. & OLAUSSON, M. 2017. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. *Am J Transplant*, 17, 2901-2910.
- TESTA, G., MCKENNA, G. J., GUNBY, R. T., JR., ANTHONY, T., KOON, E. C., WARREN, A. M., PUTMAN, J. M., ZHANG, L., DEPRISCO, G., MITCHELL, J. M., WALLIS, K., KLINTMALM, G. B., OLAUSSON, M. & JOHANNESON, L. 2018. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 18, 1270-1274.
- TO, M. S., SKENTOU, C. A., ROYSTON, P., YU, C. K. & NICOLAIDES, K. H. 2006. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27, 362-7.

- TUMMERS, P., GÖKER, M., DAHM-KAHLER, P., BRÄNNSTRÖM, M., TULLIUS, S. G., ROGIERS, X., VAN LAECKE, S. & WEYERS, S. 2019. Meeting Report: First State-of-the-Art Meeting on Uterus Transplantation. *Transplantation*, 103, 455-458.
- VAN DEN BOSCH, T., DUEHOLM, M., LEONE, F. P., VALENTIN, L., RASMUSSEN, C. K., VOTINO, A., VAN SCHOUBROECK, D., LANDOLFO, C., INSTALLÉ, A. J., GUERRIERO, S., EXACOUSTOS, C., GORDTS, S., BENACERRAF, B., D'HOOGHE, T., DE MOOR, B., BRÖLMANN, H., GOLDSTEIN, S., EPSTEIN, E., BOURNE, T. & TIMMERMAN, D. 2015. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46, 284-98.
- VIKLICKY, O. 2010. Imunosuprese po transplantaci ledviny. *Clinical Pharmacology and Pharmacy*, 24, 98-102.
- VLK, R., MATĚCHA, J. & DROCHÝTEK, V. 2015. [Prevention of preeclampsia - review]. *Ceska Gynekol*, 80, 229-35.
- YORK, J. R., TESTA, G., GUNBY, R. T., PUTMAN, J. M., MCKENNA, G. J., KOON, E. C., BAYER, J., ZHANG, L., GREGG, A. R. & JOHANNESSON, L. 2021. Neonatal Outcomes after Uterus Transplantation: Dallas Uterus Transplant Study. *Am J Perinatol*.

Poděkování.

Rád bych poděkoval doc. MUDr. Romanu Chmelovi, Ph.D. za metodické vedení, cenné rady a podporu v celém průběhu doktorského studia.