

Bydgoszcz, 14.05.2022

Dr hab. n. med. Dariusz Borowski. Prof UMK
Katedra Perinatologii, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Szanowny Pan
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Przewodniczący
Rady Naukowej
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Ziętarey
pt.
„Porównanie trzech ultrasonograficznych markerów oceny szyjki macicy
w predykcji samoistnego porodu przedwczesnego”**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Magdaleny Ziętarey to opracowanie zagadnienia, dotyczącego zastosowania ultrasonograficznych markerów oceny szyjki macicy, w przypadku występowania porodu przedwczesnego.

Pomimo prowadzonych badań nad istotą tego groźnego powikłania nadal nie udało się zmniejszyć częstości jego występowania. Jednym z najważniejszych zadań współczesnej perinatologii jest identyfikacja pacjentek z podwyższonym ryzykiem wystąpienia tej patologii. Obecnie coraz chętniej wykorzystywane są do tego dostępne narzędzia ultrasonograficzne. Rozwój technologii ultrasonograficznych poszerza możliwości diagnostyczne stosowane w tych badaniach.

Oceniana praca obejmuje 80 stron, składa się z klasycznych dla prac naukowych części: wstępu, założeń i celu pracy, przedstawienia materiału, metodyki, wyników, dyskusji i wniosków. Uzupełnieniem pracy jest 8 tabel i 14 rycin.

We wstępie Autorka zaprezentowała definicję oraz epidemiologię porodu przedwczesnego. W dalszej części wstępu znajdziemy bardzo interesujące rozważania dotyczące patofizjologii samoistnego porodu przedwczesnego oraz czynników jego

wystąpienia. Nie zabrakło także szczegółowo omówionych metod diagnostyki porodu przedwczesnego. Zgodnie z tematem rozprawy główna uwaga lekarz medycyny Magdaleny Ziętarey kieruje się na metody ultrasonograficzne.

Autorka dokładnie opisuje trzy podstawowe metody ultrasonograficzne oceny szyjki: ocenę długości, ocenę indeksu konsystencji oraz ocenę konsystencji w elastografii.

W ostatniej części wstępu Doktorantka dokonuje zwięzłego przeglądu dostępnych obecnie metod leczenia porodu przedwczesnego.

Celem pracy było porównanie trzech ultrasonograficznych markerów: długości szyjki macicy (CL), indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI), indeksu elastografii (EI) używanych w predykcji wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego.

Doktorantka podjęła także próbę ustalenia algorytmu diagnostycznego dla spontanicznego porodu przedwczesnego w oparciu o przeprowadzone badania.

Badanie objęło analizę 230 pacjentek ciężarnych między 16 a 34 tygodniem ciąży, które zostały przyjęte w okresie od 01.04.2020 do 31.08.2021 do Kliniki Perinatologii Położnictwa i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z powodu objawów zagrażającego poronienia lub zagrażającego porodu przedwczesnego.

Na podstawie wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego podzielono analizowany materiał na dwie grupy: Pacjentki, u których poród wystąpił poniżej osiągnięcia 37 tygodnia ciąży (grupa kontrolna) $n=112$, oraz Pacjentki, u których wystąpił spontaniczny poród powyżej 37 tygodnia ciąży (grupa badana) $n=118$.

W powyższych grupach przeanalizowano między innymi ultrasonograficzne markery predykcyjne.

Na prowadzenie powyższych badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej ICZMP (numer 10/2020).

W kolejnej części rozdziału materiał i metody, Autorka dokładnie opisała kryteria włączenia do badania, omówiła zastosowany sprzęt i oprogramowanie oraz zaprezentowała dokładne protokoły poszczególnych metod ultrasonograficznego badania szyjki macicy. Wszystkie metody ultrasonograficzne zostały zaprezentowane także w postaci zdjęć przedstawiających zastosowane metody.

Doktorantka zastosowała najnowocześniejsze narzędzia statystyczne. Analizie statystycznej poddano następujące parametry: wiek pacjentki, posiadanie chorób przewlekłych, rodność, rodzaj zapłodnienia, wzrost, masę ciała, BMI, palenie tytoniu w czasie ciąży, występowania porodu przedwczesnego w wywiadzie, występowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej, operacje szyjki macicy w wywiadzie, wady wrodzone macicy, stosowanie progesteronu w obecnej i poprzednich ciążach, stosowania tokolizy w obecnej ciąży oraz CL, CCI, EI w ROI 1, ROI 2, ROI 3, ocenę w skali Bishopa oraz kształt ujścia wewnętrznego szyjki macicy.

Dane zostały przeanalizowane za pomocą: R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Zastosowane w pracy metody obliczeń statystycznych oparte na analizie wieloczynnikowej, uważam za właściwie dobrane i prawidłowo przeprowadzone. Wyniki przedstawiono w formie opisowej, tabelarycznej i graficznej.

Rozdział wyniki przynosi bardzo dokładną analizę poszczególnych elementów prowadzonych badań. Doktorantka w badaniu przeanalizowała wpływ następujących czynników na wystąpienie porodu przedwczesnego: CL, kształtu ujścia wewnętrznego szyjki macicy, CCI, EI w ROI 1, ROI 2, ROI 3, punktacji w skali Bishopa, porodu przedwczesnego zagrażający w wywiadzie, wieku pacjentki, BMI.

W badanej grupie 230 pacjentek zdiagnozowano poród przedwczesny w 51,3 % przypadków (n=118). Pacjentki, które urodziły o czasie stanowiły 48,7% całej badanej populacji (n=112).

W rozdziale pt. Dyskusja, Autorka odnosi uzyskane przez siebie wyniki do danych, dostępnych w światowym piśmiennictwie. Temat porównania metod predykcji porodu przedwczesnego oraz wyznaczenia najlepiej dopasowanych modeli na podstawie matczynych czynników ryzyka oraz wspomnianych parametrów ultrasonograficznych jest w piśmiennictwie światowym dość szeroko reprezentowany.

Zaprezentowany przez Doktorantkę algorytm opierający się na palpacyjnym badaniu przezpochwowym szyjki celem kalkulacji skali Bishopa, badaniu ultrasonograficznym z pomiarem długości szyjki macicy (zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation), wyliczeniu indeksu konsystencji szyjki macicy oraz ocenie szyjki macicy w elastografii wykazuje czułość 83% przy swoistości wynoszącej 87%.

Zgodnie z literaturą pomiar długości szyjki macicy w ultrasonografii ma udowodnioną wartość prognostyczną w predykcji porodu przedwczesnego. Jedną z pierwszych analiz na ten temat przeprowadzono w latach 90 przez Andersena.

Dotychczas opracowane rekomendacje poszczególnych towarzystw ginekologicznych zalecają ocenę długości kanału szyjki macicy w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego, ale sugerowana jest zasadność wykonywania tego badania w grupie kobiet bez obciążeń. Zgodnie z piśmiennictwem prawidłowa długość szyjki w 22-24 tygodniu ciąży ma średnia wartość 36 mm, wartość graniczna CL to 25 mm. Należy wspomnieć jednak o fakcie, że istotnie wzrasta ryzyko porodu przed 32 tygodniem ciąży, jeśli pomiar wynosi poniżej 15 mm.

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Celika i grupę Fetal Medicine Foundation obejmującym 58 807 pacjentek w ciążach pojedynczych potwierdzono przydatność pomiaru długości szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży w predykcji porodu przedwczesnego. Wyniki testu diagnostycznego w pracy własnej również nie odbiegają od powszechnie uzyskiwanych: najbardziej czułym (80,5%) i swoistym (83%) parametrem jest ocena długości szyjki macicy przy punkcie odcięcia krzywej ROC 25 mm. Ponadto uzyskane dane są zbieżne z publikowanymi w piśmiennictwie, pomiar długości kanału szyjki koreluje za wartościami wieku ciążowego, im jest ona krótsza tym obserwowany niższy tydzień ciąży w momencie porodu, tym ryzyko porodu przedwczesnego jest większe.

Nieco odmiennie wygląda sytuacja w analizie pozostałych markerów ultrasonograficznych. Interpretacja i porównywanie wyników analiz dotyczących pomiaru indeksu konsystencji szyjki macicy jest skomplikowane. Wynika to zarówno z ograniczonej jeszcze ilości doniesień naukowych w tym temacie jak i braku jednolitych przyjętych standardów badania tej nowatorskiej metody (najbardziej wiarygodne źródła na ten temat pochodzą z czasopisma „Ultrasound Obstetric and Gynecology”. CCI jest nową techniką ultrasonograficzną, którą wykorzystuje się do oceny zmian w miękkości szyjki macicy poprzedzających poród. Wyliczona wartość indeksu jest wprost proporcjonalna do konsystencji szyjki macicy.

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Saavedra i wsp. poddano analizie populację 1115 ciężarnych, w którym autorzy wykazali że CCI jest silnym

i powtarzalnym markerem, który zapewnia lepsze przewidywanie PTD niż sam pomiar długości szyjki. Ponadto autorzy wykazali odwrotną korelację CCI do wieku ciąży, zjawisko to znalazło potwierdzenie w analizowanej pracy doktorskiej.

We współczesnej medycynie także elastografia jest często stosowana do poszerzania diagnostyki porodu przedwczesnego. Przegląd literatury naukowej wykazuje szereg publikacji naukowych potwierdzających jej zastosowanie w położnictwie, najczęściej jako nowatorską metodę oceny konsystencji szyjki macicy w przygotowaniu do porodu.

W badaniach Doktorantki udowodniono, że ocena elastografii w danych obszarach zainteresowania istotnie wpływa na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Zgodnie z wynikami w całej populacji kobiet zakwalifikowanych do badania obserwuje się odwrotną korelację indeksu elastografii w stosunku do wieku ciąży, im wyższa jego wartość tym krótszy wiek ciąży w momencie porodu. Uzyskane dane są zgodne z publikowanymi w piśmiennictwie. Świątkowska-Freund i wsp. poddali analizie pacjentki poniżej 37 tygodnia ciąży z czynnością skurczową, praca wykazała korelację wartości indeksu elastografii w ujściu zewnętrznym i wewnętrznym oraz środkowej części kanału z ryzykiem wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego.

Dokładna analiza piśmiennictwa dostępnego w Medline, dotycząca omawianego tematu wskazuje, że Doktorantka doskonale radzi sobie z analizą piśmiennictwa konfrontując je ze swoimi wynikami.

Autorka, na podstawie przeprowadzonych przez siebie badań przedstawiła 6 wniosków, które podsumowują uzyskane wyniki. Wnioski te są odpowiedzią na postawione cele rozprawy. Z klinicznego punktu widzenia wydaje się, że najważniejszą treść niosą cztery następujące wnioski:

Ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy charakteryzuje się najwyższą czułością i swoistością w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego, jest nadal podstawową metodą przesiewową.

Palpacyjne badanie *per vaginam* szyjki macicy i kalkulacja skali Bishopa jest łatwo dostępną, nie wymagającą dodatkowego sprzętu metodą oceny przygotowania narządu rodного do porodu.

Najskuteczniejszy i najlepiej dopasowany model predykcji wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego (< 37 tygodnia ciąży) opiera się na łącznej analizie porodu przedwczesnego w wywiadzie, oceny długości szyjki macicy oraz indeksu elastograficznego w regionie ujścia wewnętrznego oraz ujścia zewnętrznego szyjki macicy.

Zastosowanie opracowanego algorytmu predykcji porodu przedwczesnego i wprowadzenie go do użytku klinicznego daje szanse podjęcia adekwatnego nadzoru nad pacjentką ciężarną oraz wdrożenia odpowiednio wczesnych interwencji położniczych co powinno poprawić wskaźniki okołoporodowe.

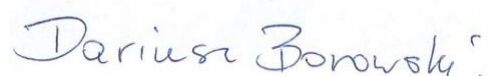
Piśmiennictwo rozprawy doktorskiej lekarza Magdaleny Ziętary obejmuje 165 pozycji z literatury światowej, dotyczących omawianych zagadnień. Warto podkreślić, iż zdecydowana większość cytowanych publikacji to pozycje najnowsze, powstałe w ostatnich 10 latach.

Na koniec swojej recenzji pragnę podkreślić, że Doktorantka wykazała się samodzielną zdolnością planowania i realizacji badań naukowych, prowadzenia obserwacji klinicznych i analiz statystycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789)

Wobec powyższego, pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy oraz dopuszczenie Lekarza Magdaleny Ziętary do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w efekcie nadanie Jej stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Dr hab. n. med. Prof. UMK



Dariusz Borowski